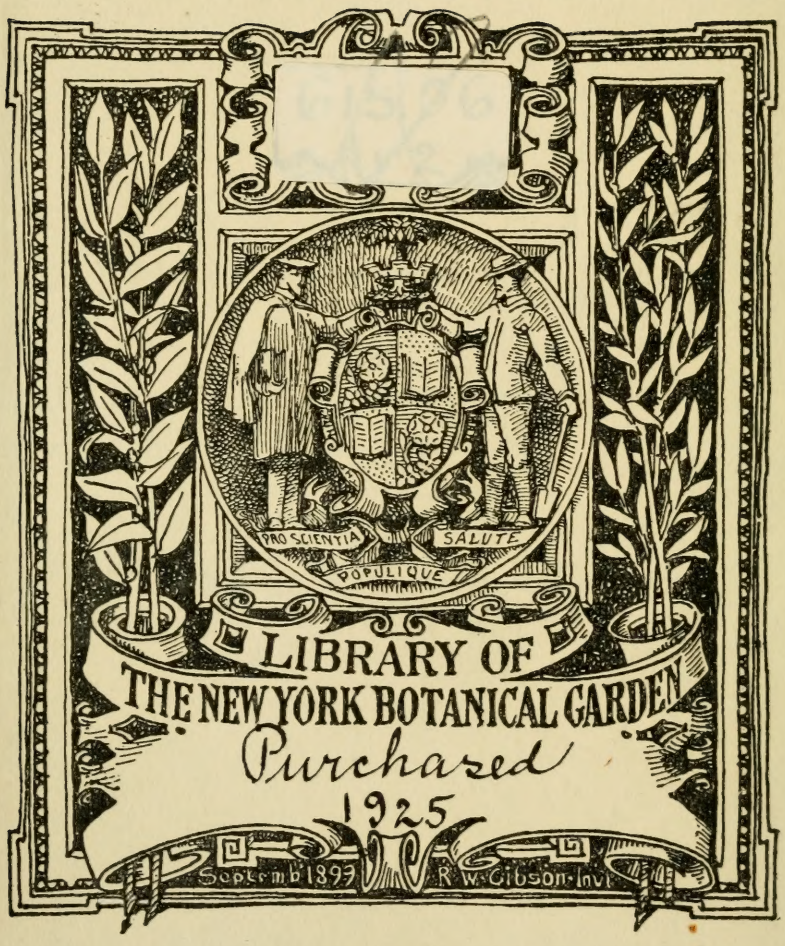

PRO SCIENTIA
SALUTE
POPULIQUE
LIBRARY OF
THE NEW YORK BOTANICAL GARDEN
Purchased
1925
Septemb 1899
R W Gibson Invt

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

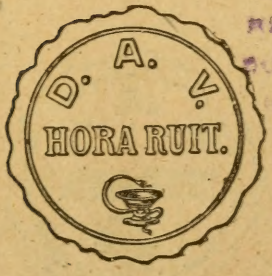
Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 258.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN



BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1920.

XA
.R4682
Bd,258

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 258. Heft 1.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1920.

Ausgegeben den 15. Januar 1920.

INHALT.

Seite

W. Authenrieth, Ueber den Nachweis des Methylalkohols als Para-Brombenzoesäuremethylester 1

Derselbe, Ueber Ameisensäureausscheidung beim Menschen nach Einnahme von Methylalkohol, Hexamethylentetramin, ameisensaurem und milchsaurem Natrium sowie von Traubenzucker 15

G. Joachimoglu, Ueber den Wirkungswert von Digitalisblättern der ein- und zweijährigen Pflanze 33

E. Stransky, Ueber das Vorkommen von Chelidonsäure 56

H. Scheibler, Ueber die Isolierung der wirksamen Schwefelkörper des Ichthyol-Rohöls und der verwandten bituminösen Teeröle 70

Eingegangene Beiträge.

A. Heiduschka, Ueber Morphinbestimmung.

F. Lehmann, Zur Gehaltsbestimmung von Chinapräparaten.

A. Eberhard, Ueber die Synthese des inaktiven Ephedrins bzw. Pseudoephedrins.

(Geschlossen den 5. 1. 1920.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie“ wird infolge der behördlichen Einschränkung des Papierverbrauches im laufenden Jahre nur in vier Heften erscheinen.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN

Mitteilung aus der medizinischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.

Ueber den Nachweis des Methylalkohols als para-Brombenzoesäuremethylester.

Von W. Autenrieth.

Durch die Massenvergiftungen, welche im Jahre 1911 unter Berliner Asylisten vorkamen, hat der Methylalkohol in analytischer und toxikologischer Hinsicht größeres Interesse erlangt. Für den qualitativen Nachweis dieses Alkohols besteht scheinbar kein Mangel an analytischen Reaktionen. Besonders hat es von jeher nicht an Versuchen gefehlt, den Methylalkohol neben seinem nächst höheren Homologen, dem Aethylalkohol, direkt oder auf indirektem Wege nachzuweisen, Untersuchungen, wie sie in der Praxis häufiger vorkommen. — Handelt es sich um den Nachweis von sehr geringen Mengen von Methylalkohol in stark verdünnten wässerigen Lösungen — Fälle, wie sie bei toxikologischen Untersuchungen in Betracht kommen —, so sind alle diejenigen Methoden, welche den Methylalkohol in Methyljodid und dieses in Dimethylanilin und Methylviolett überführen, von vornherein ausgeschlossen. — Ebensowenig kommen für derartige Untersuchungen die von verschiedenen Seiten zum direkten Nachweise des Methylalkohols neben dem Aethylalkohol empfohlenen Proben in Betracht, da sie meist nur mit dem unverdünnten Alkohol angestellt werden können. Beispielsweise benutzen J. T. Müller[1]) und E. van de Vyvere[2]) die Eigenschaft des Methylalkohols mit wasserfreiem Chlorcalcium die bei 100° beständige, nicht flüchtige Verbindung $CaCl_2.4\,CH_4O$ zu bilden, so daß dann gleichzeitig vorhandener Aethylalkohol abdestilliert werden kann. Windisch[3]) hat diese Angabe nicht bestätigt gefunden, denn es gelang ihm nicht, sämtlichen Aethylalkohol abzudestillieren; der Rückstand, der nur aus $CaCl_2.4\,CH_4O$ bestehen sollte, lieferte nämlich bei der Destillation mit Wasser immer noch beträchtliche Mengen von Aethylalkohol. — Caillot de Poucy[4]) verwandelt das Gemisch der beiden Alkohole, das möglichst wasserfrei sein soll, durch Zufügen von Oxalsäure und Sättigen mit Chlorwasserstoffgas in die neutralen Oxalsäureester und verwendet dann zum Nachweise des Methylalkohols die größere Löslichkeit des Dimethylesters in Wasser, der aber nicht als solcher, sondern als Oxamid, mit Ammoniak erhältlich, zur

[1]) Pharmac. Journ. and Transact. (2), **10**, 465 (1869).
[2]) Bull. soc. chim. (2), **40**, 199 (1884).
[3]) Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheits-Amte 8, 285 (1893).
[4]) Dingelst. polyt. Journal **254**, 500 (1884).

Wägung gelangt. Windisch (l. c.), der auch dieses Verfahren kritisch prüfte, hat in der Tat in den Gewichtsmengen an Oxamid, die er einerseits aus reinem, andererseits aus methylalkoholhaltigem Aethylalkohol erhalten hatte, gewisse Unterschiede feststellen können; dieselben waren aber verschwindend klein und zudem recht unsicher. Sailer[1]) empfiehlt zum Nachweise des Methylalkohols die Ueberführung in seinen Salicylsäureester, der an seinem Geruche zu erkennen ist. Zur Vermeidung von Irrtümern muß aber ein Kontrollversuch mit reinem Aethylalkohol ausgeführt werden; bei zu starker Erwärmung können zudem störende Dämpfe von Aethylverbindungen auftreten. Endlich sei auf die interessante Beobachtung von M. Scholtz[2]), daß amorphes Bebeerin schon mit wenig Methylalkohol in das in gut ausgebildeten, prismatischen Stäbchen krystallisierte Alkaloid übergeht, kurz hingewiesen. Diese Umwandlung, die von keinem anderen Lösungsmittel hervorgerufen wird, vollzieht sich außerordentlich leicht und ist so charakteristisch, daß sie zur Erkennung von Methylalkohol dienen kann. Auch Mischungen aus gleichen Teilen Methyl- und Aethylalkohol rufen die Umwandlung noch deutlich hervor; bei geringerem Gehalt an Methylalkohol tritt sie erst nach Stunden ein und wird unsicher. Alle übrigen Methoden, die zum Nachweise des Methylalkohols empfohlen werden, beruhen auf der Oxydation dieses Alkohols zu Formaldehyd und dem Nachweise des letzteren mit Hilfe einer Farbreaktion, von denen eine stattliche Zahl bekannt ist. Auch die Oxydationsweise des Methylalkohols zu Formaldehyd ist verschieden angegeben. Das einfachste, aber nicht ganz einwandfreie Verfahren ist wohl dasjenige mit einer zur Rotglut erhitzten, also oberflächlich mit Kupferoxyd überzogenen Kupferspirale. Trillat[3]) oxydiert mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure, wobei aus Methylalkohol Formaldehyd, aus Aethylalkohol aber ein Gemenge von Acetaldehyd, Aethylal und Essigsäure erhalten wird. Auch gegen Kaliumpermanganat bei Gegenwart von Schwefelsäure verhalten sich die beiden Alkohole verschieden, indem der Methylalkohol fast nur zu Formaldehyd, der Aethylalkohol aber zu Essigsäure oxydiert wird. Nach Lobry de Bruyn[4]) wird Aethylalkohol von den verschiedenen Oxydationsmitteln leichter angegriffen als der Methylalkohol, nachdem Dumas und Peligot[5]) schon früher einen ähnlichen Unterschied im Verhalten der beiden Alkohole gegen Platinschwamm und Luft festgestellt hatten, indem hierbei der Aethylalkohol schneller und heftiger oxydiert wird als der Methylalkohol. Oxydierenden Einflüssen gegenüber ist also der Methylalkohol viel weniger empfindlich als der Aethylalkohol und die höheren Homologen desselben. — Mit erheblich geringeren Substanzmengen als die oben erwähnten Verfahren sind diejenigen Methoden des Methylalkohol-

---

[1]) Pharmazeutische Zeitung 1912, 93.
[2]) Archiv d. Pharmazie **250**, 684 (1912).
[3]) Comptes rend. **127**, 232.
[4]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. **26**, 270 (1893).
[5]) Journ. f. prakt. Chemie **44**, 257 (1847).

nachweises ausführbar, welche den Methylalkohol erst zu Formaldehyd oxydieren und diesen dann durch irgendeine Farbreaktion nachzuweisen suchen. Auf diese Weise sind nach dem von Fendler und Mannich[1]) ausgearbeiteten Verfahren von A. Juckenack[2]) die Berliner Methylalkoholvergiftungen erkannt worden. Nach vorausgegangener Oxydation mit Kaliumpermanganat bei Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure wurde der gebildete Formaldehyd mit Morphin-Schwefelsäure — Reaktion von Jorissen — nachgewiesen. Denigès oxydiert den Methylalkohol ebenfalls mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung, verwendet aber zur Erkennung des entstandenen Formaldehyds die Fuchsinschwefligsäure. Die Ansichten über die Brauchbarkeit der Fuchsinschwefligsäure als Reagens zum eindeutigen Nachweis von Formaldehyd sind geteilt; während von Fellenberg[3]) dieses Reagens empfiehlt, wird es von E. Salkowski[4]) und von v. Buchka[5]) weniger günstig beurteilt. — Gegen die Verwendung des Kaliumpermanganates als Oxydationsmittel lassen sich schon aus dem Grunde prinzipielle Bedenken geltend machen, weil Formaldehyd, der unter diesen Versuchsbedingungen entsteht, nicht ausschließlich aus Methylalkohol hervorzugehen braucht. Wie L. Rosenthaler[6]) zuerst gefunden und E. Salkowski[7]) bestätigt hat, entsteht Formaldehyd aus den verschiedenartigsten Stoffen bei deren Permanganatoxydation wie u. a. aus Glycerin, Traubenzucker und Fruchtzucker, nach L. Rosenthaler immer auch aus solchen Stoffen, die in ihrem Moleküle eine Methoxy-, eine Methylendioxy- oder eine Methylimid-Gruppe enthalten. Der bei einer Kaliumpermanganatoxydation hervorgehende Formaldehyd weist somit keineswegs eindeutig auf das Vorhandensein von Methylalkohol hin. Diese Bedenken werden noch dadurch verstärkt, daß Formaldehyd auch als Oxydationsprodukt des Aethylalkohols auftreten kann, und zwar bei der Oxydation mit Kaliumdichromat oder mit Kaliumpermanganat bei Gegenwart von Schwefelsäure (Scudder[10]), sowie durch eine glühende Kupferspirale (Fendler und Mannich l. c.). Endlich haben C. Mannich und W. Geilmann[8]) bei einer recht

[1]) Arbeiten aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin. Bd. III. 254 (1906). ferner Ministerial-Erlaß vom 20. VI. 1905 betr. den Nachweis von Holzgeist in branntweinhaltigen Arzneimitteln, sowie Verfügung des Reichskanzlers vom 28. IV. 1911. betr. den Nachweis von Methylalkohol in Branntwein.

[2]) Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 24 (1912). 7.

[3]) Mitteilungen betr. Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene 1912. 1.

[4]) Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel 28, 225 (1914).

[5]) Ebenda 26. 559 (1913).

[6]) Archiv der Pharmazie Bd. 251. 587 (1913).

[7]) Pharmac. Journ. Jahrg. 1905, 414 und 440.

[8]) Archiv der Pharmazie Bd. 254. 50 (1916).

milden Oxydationsmethode, nämlich mit „platinierter" Tierkohle als Katalysator in schwefelsaurer Lösung durch einen sorgfältig gereinigten Luftstrom aus Aethylalkohol schon bei gewöhnlicher Temperatur neben viel Acetaldehyd regelmäßig auch kleine Mengen von Formaldehyd erhalten. — Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, lassen sich gegen alle diejenigen Methoden des Methylalkoholnachweises, die zur Ueberführung des Holzgeistes in Formaldehyd ein Oxydationsmittel verwenden, erhebliche Einwände geltend machen. C. Mannich und W. Geilmann (l. c.) suchen die durch Anwendung eines Oxydationsmittels möglichen Fehler dadurch auszuschalten, daß sie die von Sabatier und Senderens[1]) angegebene katalytische Spaltung des Methylalkohols in Formaldehyd plus Wasserstoff zum Nachweise des Methylalkohols anwenden; diese Spaltung tritt ein, wenn methylalkoholhaltige Dämpfe in einer Wasserstoffatmosphäre bei 280—300° über Kupfer geleitet werden. Da hierbei Oxydationsmittel nicht zur Anwendung kommen, ist nach Mannich und Geilmann nicht zu befürchten, daß Formaldehyd auch aus anderen Stoffen als aus Methylalkohol gebildet wird. Bei Nachprüfung der Versuche von Sabatier und Senderens zeigte sich aber, daß die katalytische Zersetzung des Methylalkohols lange nicht so glatt verläuft wie bisher angenommen wurde, denn aus einem recht wesentlichen Anteile des zunächst gebildeten Formaldehyds entsteht durch eine sekundäre Reaktion Ameisensäuremethylester (Mannich und Geilmann): $2\,CH_2O = HCOOCH_3$.

Das katalytische Verfahren erfordert einen besonderen Apparat und setzt ein äußerst sorgfältiges Arbeiten voraus; der benutzte Wasserstoff muß aus reinem verkupferten Zink und reinster Säure bereitet und durch alkalische Permanganat- sowie eine Silbernitratlösung aufs sorgfältigste gereinigt werden. Der Nachweis von Methylalkohol in physiologischen Flüssigkeiten wie im Blute und Harne bereitet nach dem katalytischen Verfahren insofern Schwierigkeiten, als aus diesem Untersuchungsmaterial Stoffe in das Destillat übergehen können, welche den Katalysator leicht unwirksam machen oder dessen Wirksamkeit wenigstens stark beeinträchtigen. Dieser Uebelstand kann auch nicht dadurch völlig beseitigt werden, daß das erhaltene Destillat vor dem Leiten über den Katalysator einige Zeit mit frisch geglühter Tierkohle unter Rückfluß gekocht und nach der Filtration nochmals destilliert wird. Die nunmehr farb- und geruchlose Flüssigkeit wird einer „fortgesetzten Destillation" unterworfen, wobei jeweils die erste Hälfte abdestilliert und mit den übergegangenen Anteilen in der gleichen Weise so lange verfahren wird, bis der Vorlauf nur 1 ccm beträgt, der dann in das Zersetzungsrohr über den Katalysator geleitet wird; das hierbei erhaltene Destillat wird schließlich mit Morphinschwefelsäure auf Formaldehydgehalt geprüft. Hierzu ist zu bemerken, daß Acetaldehyd, entstanden aus äthylalkoholhaltigem Untersuchungsmaterial, diese Formaldehydprobe durch das Auftreten einer gelben Färbung mehr oder weniger beeinflußt.

[1]) Comptes rend. **136**, 921 (1903).

In diesem Falle kann freilich der Acetaldehyd durch kurzes Aufkochen des Destillates während einer Minute verflüchtigt werden, während der gleichzeitig vorhandene, aber weniger flüchtige Formaldehyd größtenteils in der Flüssigkeit verbleibt. Besser erfolgt die Entfernung des Acetaldehydes durch kurzes Sieden im Vakuum. (Mannich und Geilmann.) Bei all den Verfahren, bei welchen der Methylalkohol in Formaldehyd übergeführt wird, kommt es schließlich auf den Nachweis dieses Aldehyds an! Für den eindeutigen Nachweis des Formaldehyds können aber, als erste selbstverständliche Forderung für die Brauchbarkeit einer Reaktion, nur solche Proben in Frage kommen, die typisch für Formaldehyd sind und die durch andere, ebenfalls bei Oxydationsreaktionen entstehende Stoffe wie Acetaldehyd, Ameisensäure, Essigsäure u. a. in ihrer Empfindlichkeit nicht beeinträchtigt werden.

Die Anwendung der Reaktion von Sabatier und Senderens zum Nachweise selbst kleiner Mengen von Methylalkohol durch Mannich und Geilmann bedeutet im Vergleiche zu den Oxydationsreaktionen zweifelsohne einen Fortschritt, denn es werden die von diesen Autoren gegen die letzteren geäußerten Bedenken ausgeschaltet, die Ursache möglicher Fehler wird vermieden. Andererseits ist aber dieses Verfahren doch recht umständlich, erfordert eine längere Vorbereitung des Untersuchungsmaterials und zudem eine für die Dehydrierung des Formaldehyds, wenigstens für die Jetztzeit, kostspielige Apparatur. Mannich und Geilmann bemerken ja, daß ein „Dehydrierungsrohr" aus durchsichtigem Quarz zweckmäßiger wäre wie ein Rohr aus Jenaer Geräteglas, weil dann jedwedes Zerspringen ausgeschlossen sei. Ich glaube aber auch mit der Behauptung nicht zu weit zu gehen, daß für die katalytische Dehydrierungsmethode des Methylalkohlos erst eine gründliche Einübung erforderlich ist, um mit Hilfe derselben kleinste Mengen von Methylalkohol sicher nachweisen zu können. Auch nach diesem Verfahren wird der Methylalkohol nicht direkt, sondern über den Formaldehyd nachgewiesen. Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß es gerade bei einem solch giftigen Stoff, wie es der Methylalkohol ist, durchaus wünschenswert erscheint, diesen als solchen oder in Form eines charakteristischen, wenn möglich krystallisierenden einfachen Derivates, aus dem er wieder abgeschieden werden kann, nachzuweisen. Da es sich bei derartigen Untersuchungen häufig um den Nachweis von Methyl- neben Aethylalkohol handelt, ist besonders eine solche Reaktion erwünscht, durch die aus den beiden Alkoholen Abkömmlinge mit ganz verschiedenen äußeren physikalischen Eigenschaften erhalten werden. Ferner mußte für die Brauchbarkeit der Reaktion die Bedingung erfüllt sein, daß sie selbst in stark verdünnten wässerigen Lösungen, wie solche bei der Destillation verschiedenartigen Untersuchungsmaterials, besonders bei toxikologischen Arbeiten, erhalten werden, noch deutlich eintritt. — Bekanntlich ist das Dimethyloxalat eine krystallisierende Substanz, während der Diäthylester der Oxalsäure bei mittleren Temperaturen eine Flüssigkeit bildet. Unwill-

kürlich denkt man daran, zu versuchen, zum Nachweis des Methylalkohols den krystallisierenden Dimethylester durch Schütteln mit Oxalylchlorid und Natronlauge herzustellen und diesen näher zu charakterisieren. Von diesem Vorhaben mußte abgesehen werden, da Oxalylchlorid einmal schwer erhältlich ist und dann schon durch Wasser leicht zerlegt wird; endlich ist das Dimethyloxalat in Wasser nicht ganz unlöslich. Die ersten Versuche, die ich in dieser Richtung angestellt habe, waren solche mit dem Chlorid der β-Naphthoësäure $C_{10}H_7CO.Cl(\beta)$, die aber nicht ganz befriedigten: der Methylester dieser Säure ist nämlich eine bei 77° schmelzende, krystallisierende Substanz, während der Aethylester bei mittleren Temperaturen flüssig bleibt.

Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen mit anderen Säurechloriden fand ich in dem para-Brombenzoylchlorid $C_6H_4Br.CO.Cl$, in Verbindung mit Natronlauge, ein Reagens, das meinen Anforderungen entsprochen hat. Da dieses Säurechlorid bei 43° schmilzt, so muß die auf Methylalkohol zu prüfende wässerige Flüssigkeit erst auf diese Temperatur erwärmt werden; man bringt sie zu dem Zweck in eine Glasstöpselflasche oder eine Flasche mit Patentverschluß, fügt 10—20 ccm Natronlauge von 10% NaOH hinzu, erhitzt im Wasserbade auf 40—45°, versetzt nun mit zerriebenem p-Brombenzoylchlorid und schüttelt bis zum Erkalten tüchtig durch: enthält die wässerige Lösung Methylalkohol, so scheidet sich jetzt der p-Brombenzoesäuremethylester als ein weißes, krümeliges Pulver aus:

$$C_6H_4Br.CO.Cl + CH_3.OH + NaOH = C_6H_4Br.COOCH_3 + H_2O + NaCl.$$

Nach dem Abfiltrieren, Auswaschen mit kaltem Wasser und Austrocknen, oder erst nach dem Umkrystallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel, kann der Schmelzpunkt des entstandenen Methylesters bestimmt werden. Man kann auch den Ester erst mit Aether ausschütteln und die Aetherlösung weiter verarbeiten.

Führt man denselben Versuch mit einer wässerigen Lösung von Aethylalkohol aus, so erhält man den auch bei —10° noch flüssig bleibenden p-Brombenzoesäureäthylester

$$C_6H_4Br.COOC_2H_5.$$

Eigenschaften des p-Brombenzoesäuremethylesters.

L. Olgiati[1]) hat den Ester zuerst beschrieben und ihn durch Erwärmen von trockenem p-brombenzoesauren Silber mit überschüssigem Methyljodid erhalten; dann wurde der Ester, in der gleichen Weise dargestellt, nochmals von H. Rupe[2]) beschrieben. J. J. Sudborough[3]) erhielt den Ester aus heißem Methylalkohol und p-Brombenzoylchlorid, die äußerst lebhaft miteinander in Reaktion treten, sowie durch Sättigen einer methylalkoholischen Lösung von p-Brombenzoesäure mit Chlorwasser-

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. **27**, 3396 (1894).
[2]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. **28**, 260 (1895).
[3]) Chem. Soc. Journ. **67**, 591 (1895).

stoffgas. Auch Thiele und Rößner[1]) erwähnen den Ester. Olgiati gibt den Schmelzpunkt des reinen Esters bei 74° an, Rupe bei 81°, Sudborough bei 78° und Thiele und Rößner bei 78—80°.

Bei den vielen Krystallisationsversuchen, die ich mit dem Ester angestellt habe, wurde für das reine Präparat ein Schmelzpunkt von 78 bis höchstens 79° gefunden. Bemerkenswert ist, daß schon eine unwesentliche Verunreinigung den Schmelzpunkt des Esters auf 76 ja 74° erniedrigen kann. Der reine p-Brombenzoesäuremethylester zeigt unter dem Mikroskope ein durchaus einheitliches Aussehen und besteht, je nach dem Lösungsmittel, das beim Umkrystallisieren verwendet wird, aus glänzenden Blättchen oder aber aus feinen Nadeln, wenn er z. B. aus Methylalkohol umkrystallisiert wird. Der Ester riecht angenehm anisartig und ist daher schon an seinem Geruche zu erkennen; er ist leicht löslich in Aethyl- und Methylalkohol, in Aether, Aceton, Chloroform und Benzol, aber nur schwer löslich in Petroläther; aus heißer Benzollösung krystallisiert der Ester auf Zusatz von Petroläther in glänzenden Blättchen aus.

Löslichkeits- und Krystallisationsversuche.

Der p-Brombenzoesäuremethylester wird, falls man denselben nicht mit Aether ausschüttelt, zunächst als ein weißes, krümeliges Pulver erhalten. Um auch für kleinere Mengen des Esters (0.05—0.1 g) zum Zweck des Umkrystallisierens die richtige Menge Lösungsmittel zu finden, wurden die folgenden Versuche angestellt: a) mit Weingeist. 0.3 g des Methylesters gingen mit 14 ccm Weingeist von Zimmertemperatur bis auf eine Spur in Lösung; der Ester ist somit in kaltem Weingeist zu etwa 2.2% löslich; auf Zusatz der gleichen Menge, also von 14 ccm Wasser, trat eine schwache Opaleszenz ein, und beim Einstellen in Eis, besser in Eis-Kochsalzgemisch, krystallisierte der Ester alsbald in glänzenden Blättchen und flachen Nadeln aus, und es wurden hierbei 0.26 g Krystalle vom Schmelzpunkte 77—78° erhalten. Bei dieser Art des Umkrystallisierens, die ich bestens empfehlen kann, betrug der Verlust an Ester nur 0,04 g. — b) mit Aceton. 0,4 g Ester gaben schon mit 5 ccm Aceton eine klare Lösung; dann wurde die gleiche Menge Aceton sowie 10 ccm Wasser zugesetzt, umgerührt und in Eis gestellt. Hierbei wurden 0.35 g schön ausgebildete Krystalle vom richtigen Schmelzpunkt 78° erhalten. Verlust somit 0,05 g.

Ausführung der Reaktion.

I. Versuch mit reinem Methylalkohol.

Ein Gemisch aus 1 ccm Methylalkohol, 100 ccm Wasser und 20 ccm 10%iger Natronlauge wurde in einer Glasstöpselflasche in einem Wasserbade auf 40—43° erwärmt, dann, in zwei Portionen, 8 g zerriebenes p-Brombenzoylchlorid hinzugefügt und etwa fünf Minuten lang tüchtig geschüttelt, d. h. so lange, bis das Gemisch nicht mehr den stechenden Geruch des Säurechlorids, wohl aber den angenehm anisartigen des p-Brombenzoesäuremethylesters

[1]) Liebig's Ann. d. Chemie 305, 212 (1899).

zeigte. Die Reaktion des Gemisches muß alkalisch bleiben; man bestimme sie daher von Zeit zu Zeit mit Lackmuspapier. Bei eingetretener saurer Reaktion müssen noch einige Kubikzentimeter Natronlauge zugesetzt werden. Meist schon vor Beendigung des Versuchs scheidet sich der Methylester als weißes Pulver aus. In seiner vollständigen Abscheidung läßt man das Gemisch in kaltem Wasser oder besser im Eisschranke noch kurze Zeit stehen und krystallisiert dann den abfiltrierten und mit kaltem Wasser alkalifrei gewaschenen Ester aus Weingeist, Methylalkohol oder Aceton um, und zwar am besten in der oben angegebenen Weise. Brombestimmungen der so erhaltenen, bei 78—79° schmelzenden Krystalle zeigten, daß reiner p-Brombenzoesäuremethylester vorgelegen hat.

1. 0.1081 g Substanz lieferten 0,0956 g AgBr.
2. 0.1366 g Substanz lieferten 0.1196 g AgBr.

Gefunden in Prozenten:		Berechnet auf
1.	2.	$C_6H_4BrCO_2CH_3$:
Br 37.60	37.26	Br 37,21

II. Versuche mit Gemischen von Methyl- und Aethylalkohol.

a) Die wässerige Lösung enthält in 100 ccm je 0,5 g Methyl- und Aethylalkohol.

Auf 40 ccm dieser Lösung, die also je 0,2 g der beiden homologen Alkohole enthalten haben, wurden 10 ccm 10%ige Natronlauge und 3 g p-Brombenzoylchlorid, also nur ein kleiner Ueberschuß des letzteren, angewandt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Aether ausgeschüttelt, der beim Eindunstenlassen einen dickflüssigen, alsbald im Exsikkator fest werdenden Rückstand hinterließ. Durch Lösen desselben in wenig kaltem Alkohol und Zusatz der gleichen Menge Wasser schieden sich beim Stehenlassen in Eis glänzende, prismatische, ausgesprochen anisartig riechende Krystalle vom Schmelzpunkt 78° aus: diese haben somit aus reinem p-Brombenzoesäuremethylester bestanden.

b) Die wässerige Lösung enthält in 100 ccm 0,2 g Methyl- und 0,8 g Aethylalkohol.

Auch bei diesem Versuche wurden 40 ccm der Lösung mit 0,08 g CH_4O und 0,32 g C_2H_6O verarbeitet, diese mit 10 ccm Lauge auf 42° erwärmt, dann mit 3 g p-Brombenzoylchlorid bis zum Erkalten tüchtig geschüttelt. — Auch hierbei wurden schön ausgebildete Krystalle erhalten, und zwar 0,06 g des reinen, zweimal aus Alkohol umkrystallisierten Methylesters vom richtigen Schmelzpunkt von 78°. Es lassen sich somit noch 0,2% Methylalkohol neben 0,8% Aethylalkohol in wässeriger Lösung nach dem Brombenzoylierungsverfahren sicher nachweisen.

c) 10 % Methylalkohol enthaltender Weingeist.

1. Aus 100 ccm des Alkoholgemisches wurden unter Anwendung eines Linnemann'schen Aufsatzes nur 10 ccm abdestilliert: um nicht zuviel des Säurechlorids zu verbrauchen.

wurden nur 2,5 ccm Destillat weiter verarbeitet, diese mit 50 ccm Wasser und 15 ccm Natronlauge versetzt, auf 45° erwärmt und mit 3 g p-Brombenzoylchlorid geschüttelt. Der Aetherauszug des Reaktionsgemisches lieferte einen Rückstand, aus dem beim Umkrystallisieren aus Alkohol glänzende Blättchen vom scharfen Schmelzpunkt 78° erhalten wurden. Ohne fraktionierte Destillation unter Anwendung eines Aufsatzes gelang es nicht, wie ein weiterer Versuch zeigte, direkt den Methylester im krystallisierten Zustande zu erhalten.

2. Aus 30 ccm des Alkoholgemisches wurden 10 ccm abdestilliert; aus diesem Destillat wurde kein krystallisierender Methylester erhalten; als aber aus der gleichen Menge des Alkoholgemisches unter sorgfältiger langsamer Fraktionierung nur 2 ccm abdestilliert wurden, und zwar so, daß die Temperatur des Dampfes nicht höher als bis auf 73° stieg, wurden 0,12 g reiner, wiederholt umkrystallisierter Methylester vom richtigen Schmelzpunkt 76° erhalten.

d) 5 % Methylalkohol enthaltender Weingeist.

Aus 50 ccm des Gemisches wurden 2 ccm abdestilliert, diese mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und dann in der wiederholt angegebenen Weise verarbeitet; durch Umkrystallisieren des rohen Esters aus Alkohol plus Wasser unter Zuhilfenahme von Blutkohle wurden schließlich 0,25 g reiner Methylester vom Schmelzpunkt 77° erhalten.

Selbstverständlich lassen sich durch Brombenzoylierung noch kleinere Mengen als 5% Methylalkohol im Weingeist nachweisen, wenn man das aus dem Alkoholgemisch erhaltene Destillat wiederholt fraktioniert und dann vorhandenen Methylalkohol schließlich in einem ersten Destillat anreichert. Auch bei Vorhandensein von verhältnismäßig wenig Methylalkohol, muß ziemlich viel Reagens verwendet werden, denn theoretisch kommen ja auf 1 g Methylalkohol (Mol.-Gew. 32) gegen 8 g p-Brombenzoylchlorid (Mol.-Gew. 220). Zudem empfiehlt es sich, besonders bei schwächeren Methylalkoholkonzentrationen, die doppelte oder dreifache nach der Theorie erforderliche Menge an Brombenzoylchlorid zu verwenden.

Nachweis des Methylalkohols in der offizinellen Formaldehydlösung.

Man vermischt 20 ccm der Formaldehydlösung mit 60 ccm Natriumbisulfitlösung, die in 100 ccm 52 g $NaHSO_3$ enthält, und läßt das Gemisch 5—6 Stunden verschlossen stehen. Hierauf neutralisiert man genau mit Natronlauge und destilliert 40 bis 45 ccm ab.

Das Destillat versetzt man mit 20 ccm Natronlauge, erwärmt auf 45°, fügt 5 g p-Brombenzoylchlorid hinzu und verfährt sonst in der wiederholt angegebenen Weise. Bei einem zweiten Versuche mit nur 10 g Formaldehydlösung wurden 0,92 g reiner, bei 78° schmelzender p-Brombenzoesäuremethylester erhalten.

Nachweis des Methylalkohols in Fäulnisgemischen, nämlich in gefaulten Leichenteilen.

Die folgenden Versuche werden zeigen, daß Methylalkohol außerordentlich widerstandsfähig gegen Fäulnis ist, und daß er sich selbst noch nach einem Jahre in derartigen Fäulnisgemischen nach der p-Brombenzoylchloridmethode nachweisen läßt. Verschiedene Teile einer menschlichen Leiche, nämlich Teile vom Magen, Darm mit Inhalt, Leber, Niere, Gehirn, im ganzen 300 g, sowie 20 g Blut, wurden mit 1% Methylalkohol versetzt, gut gemischt und in einem geräumigen Kolben, der öfters umgeschüttelt wurde, an einem kühlen Orte (Keller) stehen gelassen. Der Kolben war mit einem Stopfen verschlossen, der mit einer, nur eine feine Oeffnung enthaltende Glasröhre versehen war, so daß die aus dem Verwesungsgemische sich entwickelnden Gase wohl entweichen, aber zu demselben kaum Luft hinzutreten konnte. Am 10. Oktober 1912 wurde dieses Gemisch angesetzt und am 3. November 1913 verarbeitet. Es zeigte jetzt eine stark alkalische Reaktion und nur noch einen mäßig starken Verwesungsgeruch. Nach dem Ansäuern mit Weinsäure wurde das Fäulnisgemisch aus einem „Paraffinbade" der Destillation unterworfen; das hierbei erhaltene Destillat lieferte 0,75 g reinen p-Brombenzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt 78°. Es war freilich ein zweimaliges Umkrystallisieren des Esters erforderlich, um ihn vom richtigen Schmelzpunkt zu erhalten, denn es war dem Ester eine höher schmelzende Substanz nämlich p-Brombenzamid, beigemengt. Um das Uebergehen von Ammoniak zu vermeiden, empfiehlt es sich daher, die Leichenteile erst mit Phosphorsäure stark anzusäuern und sie dann der Destillation zu unterwerfen. Sollte das hierbei erhaltene Destillat, mehr als Spuren flüchtiger Phenole, Phenol und p-Kresol, enthalten, was eine Probe mit Millon's Reagens erkennen läßt, so unterwerfe man dasselbe nach dem starken Alkalisieren mit Natronlauge nochmals der Destillation; unter diesen Umständen werden die flüchtigen Phenole zurückgehalten.

Eine Brombestimmung der aus dem Fäulnisgemische erhaltenen Substanz vom Schmelzpunkt 78° zeigte, daß in der Tat reiner p-Brombenzoesäuremethylester vorgelegen hat.

0,2328 g Substanz lieferten 0,2022 g AgBr = 0,0803 g Br.
$C_6H_4BrCO_2CH_3$. Berechnet: 37,21% Brom.
Gefunden: 36,94% Brom.

Versuche, Methylalkohol mittels der p-Brombenzoylierungsmethode annähernd quantitativ zu bestimmen.

Durch Einführung des p-Brombenzoylesters an die Stelle des typischen Wasserstoffatoms des Methylalkohols wird eine Verbindung mit niederem Mol.-Gew. ($CH_4O = 32$) in eine solche mit hohem Mol.-Gew. ($C_6H_4BrCO_2CH_3 = 215$) übergeführt; aus 1 g Methylalkohol entstehen nach der Theorie 6,73 g Ester. Infolgedessen ist die Empfindlichkeit der Probe recht groß, da schon kleine Mengen Methylalkohol, 0,05—0,1 g, selbst in stark verdünnten Lösungen, 1 : 200 bis 1 : 300, noch wägbare Mengen p-Brombenzoesäuremethylester liefern. Es war anzunehmen, daß

sich der Methylalkohol in wässeriger Lösung wenigstens annähernd wird quantitativ bestimmen lassen, wenn man beim Anstellen des Versuchs einen bedeutenden Ueberschuß des Säurechlorids verwendet. Diese Annahme trifft einigermaßen zu, bei Mengen von 0,05 bis 0,1 g Methylalkohol in wässerigen Lösungen und bei Konzentrationen von 1 : 200 bis 1 : 300 werden unter Anwendung der doppelten bis dreifachen Menge an p-Brombenzoylchlorid 55—65% der Theorie an Ester erhalten. Von den verschiedenen Versuchen, die ich in dieser Richtung angestellt habe, seien einige angeführt. Die im folgenden angegebene Art des Arbeitens, die ich in letzter Zeit ausschließlich befolgt habe, kann auch für den qualitativen Nachweis des Methylalkohols benutzt werden; hiernach verbindet man jeweils die qualitative Probe mit einer annähernden quantitativen Bestimmung des Methylalkohols, ein Verfahren, das ich auch bei Untersuchungen anderer Art häufig mit Vorteil befolgt habe.

Eine Lösung von 0,1 g Methylalkohol in 10 ccm Wasser wird mit 15 ccm Natronlauge (mit 10% NaOH) in einer Glasstöpselflasche oder einer Flasche mit Patentverschluß im Wasserbade erwärmt, bis die Temperatur des Inhaltes der Flasche auf 42—43° gestiegen ist, dann werden 2,1 g p-Brombenzoylchlorid, d. h. das Dreifache von der Theorie, zugefügt und nun etwa fünf Minuten lang tüchtig geschüttelt, bis nämlich das Gemisch fast erkaltet ist. Man bestimme die Reaktion desselben, die eine alkalische sein muß; andernfalls füge man noch 3—5 ccm der Lauge hinzu und schüttele nochmals durch. Man bringt alsdann das Gemisch, unter Nachspülen der Schüttelflasche mit etwa 15 ccm Aether, ohne Verlust in einen kleineren Scheidetrichter, schüttelt um, trennt die beiden Flüssigkeitsschichten und läßt die Aetherlösung in ein trockenes Kölbchen abfließen, indem man auf das sorgfältigste vermeidet, daß von der wässerig-alkalischen Flüssigkeit auch nur ein Tröpfchen in das Kölbchen gelangt, schüttelt dann mit weiteren 10 ccm Aether nochmals aus und bringt auch diesen Aetherauszug ohne Verlust in das Kölbchen. Nun fügt man 2—3 Stückchen entwässertes Chlorcalcium hinzu, läßt einige Zeit stehen, gießt die Aetherlösung unter Nachspülen mit wenig Aether, durch ein trockenes Filter in ein, mit einem Siedesteinchen gewogenes trockenes Kölbchen und läßt schließlich den Aether in einem Vakuum-Exsikkator verdunsten. Als Siedesteinchen verwende man ein Stückchen von einem Tonteller. — Arbeitet man mit einem größeren Glasglocken-Exsikkator, der zum Evakuieren eingerichtet ist, so werden in demselben 20—25 ccm der Aetherlösung in etwa 30 Minuten zur Trockene verdunstet; hierbei bleibt der p-Brombenzoesäuremethylester in den meisten Fällen schön krystallisiert zurück, und zwar fast immer vom richtigen Schmelzpunkt 78°. Ist der Aether vollständig verdunstet, so läßt man das Kölbchen mit dem trockenen Methylester zum völligen Austrocknen noch eine Stunde im Exsikkator stehen und wiegt es alsdann zurück. Zum Zweck des Umkrystallisierens löst man den gewogenen p-Brombenzoesäuremethylester, unter Berücksichtigung seines Löslichkeitsverhaltens von 2,2%, in

der berechneten Menge kalten Weingeistes auf, fügt zur Lösung die gleiche Menge Wasser hinzu und läßt das Gemisch in Eis stehen. Meist krystallisiert dann sofort reiner p-Brombenzoesäuremethylester aus. Von diesem werde nochmals der Schmelzpunkt bestimmt.

1. Versuch. 0,1 g Methylalkohol + 10 ccm Wasser + 15 ccm Natronlauge + 2,1 g p-Brombenzoylchlorid = dreifache Menge der Theorie. Gewogen: 0,43 g Ester = 0,065 g Methylalkohol. Somit Ausbeute: 65% der Theorie bei einer Methylalkoholkonzentration von 1 : 250, wenn die zugesetzten 15 ccm Lauge berücksichtigt werden.

2. Versuch. 0,1 g Methylalkohol + 20 ccm Wasser; Natronlauge und Säurechlorid wie bei 1. Gewogen: 0,35 g Ester = 0,053 g Methylalkohol. Somit Ausbeute: 53% der Theorie bei einer Methylalkoholkonzentration von 1 : 350.

3. Versuch. 0,05 g Methylalkohol + 10 ccm Wasser + 15 ccm Lauge. Gewogen: 0,175 g Ester = 0,0255 g Methylalkohol. Ausbeute: 51% der Theorie bei einer Methylalkoholkonzentration von 1 : 500.

4. Versuch. 0,2 g Methylalkohol + 10 ccm Wasser + 15 ccm Lauge + 3,2 g Säurechlorid. Gewogen: 0,696 g Ester = 0,103 g Methylalkohol. Ausbeute: 52% der Theorie, bei einer Methylalkoholkonzentration 1 : 125.

Bei den sämtlichen Versuchen wurde der p-Brombenzoesäuremethylester schön krystallisiert erhalten, und die Krystalle zeigten beim Umkrystallisieren aus Alkohol in der oben angegebenen Weise auch den richtigen Schmelzpunkt.

Versuche mit Harn.

200—300 ccm Harn werden nach Zusatz von 20 bzw. 30 ccm offizineller Phosphorsäure der Destillation unterworfen und hierbei 120—150 ccm Destillat aufgesammelt. Eine kleine Probe desselben dient zur Prüfung auf Ammoniakgehalt mit Neßler's Reagens; diese Prüfung ist notwendig, weil Ammoniak und Ammoniaksalze, bei Gegenwart von Natronlauge, mit dem Reagens das ebenfalls krystallisierende p-Brombenzamid $C_6H_4Br \cdot CO \cdot NH_2$ geben. Bei Zugabe von 10% Phosphorsäure zum Harn hat das Destillat mit „Neßler" niemals eine stärkere Färbung gegeben. — Aus den gepaarten Aetherschwefelsäuren und Glukuronsäuren des Harns können ferner bei der Destillation aus stark saurer Lösung flüchtige Phenole abgespalten werden, die dann in das Destillat übergehen und mit p-Brombenzoylchlorid in alkalischer Lösung ebenfalls krystallisierende Derivate liefern würden, z. B. gibt Phenol hierbei den in Blättchen krystallisierenden p-Brombenzoesäurephenylester $C_6H_4BrCO_2C_6H_5$ vom Schmelzpunkt 177°. Man prüfe daher eine weitere Probe des Destillates mit „Millon" unter Erwärmen auf Phenole; tritt hierbei Rotfärbung des Gemisches ein, sind die letzteren zugegen. Zur Bindung übergegangener flüchtiger Phenole wird das erhaltene Destillat mit 5—10 ccm Natronlauge versetzt und alsdann 40—50 ccm abdestilliert. Dieses nun ammoniak- und phenolfreie Destillat wird in der für die quantitativen Versuche angegebenen Weise verarbeitet. — Enthält ein Harn voraussichtlich sehr wenig Methylalkohol, so werden 500 ccm oder mehr Harn der Destillation unterworfen.

1. Versuch. 200 ccm Harn + 0,1 g Methylalkohol. Gewogen: 0.353 g Methylester vom Schmelzpunkt 76° = 0.052 g CH_3OH. Somit Ausbeute an Methylalkohol = 52% der Theorie.

0.25 g der erhaltenen Krystalle wurden in 10 ccm kaltem Alkohol gelöst, 10 ccm Wasser zugefügt; beim Stehenlassen der Lösung in Eis krystallisierten 0.19 g des reinen, bei 78° schmelzenden Esters in glänzenden Blättchen aus.

2. Versuch. Mit 200 ccm desselben Harns wurde ein „blinder Versuch" angestellt; beim Brombenzoylierungsversuche mit dem erhaltenen Destillate trat nur eine schwache Trübung ein, und der Aetherauszug hinterließ beim Eindunsten nur Spuren eines festen Rückstandes.

Bemerkung zur Brombestimmung. Seit Jahren bestimme ich den Schwefel und die Halogene organischer Verbindungen nach der eleganten und zuverlässigen Methode von Carius. Da während des Krieges die hierzu nötigen, schwer schmelzbaren Kaliglasröhren nicht mehr erhältlich oder zu teuer waren, habe ich verschiedene der in dieser Abhandlung aufgenommenen Brombestimmungen nach dem folgenden einfachen Schmelzverfahren ausgeführt. Beispiel: 0.2180 g p-Brombenzoesäuremethylester wurden in einem geräumigen Nickeltiegel, der mir noch aus Friedenszeiten zur Verfügung gestanden hat, in wenig Alkohol unter Zusatz von 1 g reinem, aus Metall bereitetem Aetznatron gelöst, die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und der feste Rückstand, unter Aufstreuen von zerriebenem Kaliumnitrat, vorsichtig geschmolzen; zur Entfernung von noch vorhandenen Kohlenteilchen wird noch Salpeterpulver zugesetzt; der Tiegel ist während des Schmelzens zu bedecken, damit kein Bromnatrium entweichen kann. Die Lösung der erkalteten Schmelze in Wasser wird erst mit Silbernitrat ausgefällt, dann mit Salpetersäure angesäuert und schließlich unter Umrühren aufgekocht. Nach dem Analysenergebnisse von 36,68% Br statt der berechneten von 37.21% hat diese Bestimmungsmethode des Broms soweit befriedigende Resultate ergeben.

Zusammenfassung.

1. Methylalkohol läßt sich in erwärmter wässeriger Lösung mit p-Brombenzoylchlorid bei Gegenwart von 10%iger Natronlauge in den gut krystallisierenden p-Brombenzoesäuremethylester überführen; da dieser Ester leicht als solcher charakterisierbar ist, kann er zur Erkennung des Methylalkohols dienen. Die Probe ist empfindlich, denn es lassen sich mit Hilfe derselben noch 0,05 g Methylalkohol, selbst bei stärkerer Verdünnung, sicher nachweisen. Der p-Brombenzoesäuremethylester wird erkannt: 1. an seinem anisartigen Geruche; 2. an seinem scharfen Schmelzpunkt 77—78°; 3. durch eine Brombestimmung nach Carius oder mittels einer Schmelzmethode; 4. durch Ueberführung mittels starkem wässerigen Ammoniak in das ebenfalls in Blättchen krystallisierende p-Brombenzoesäureamid $C_6H_4Br \cdot CO \cdot NH_2$ und Bestimmung des Schmelzpunktes des letzteren, der bei 188° liegt; 5. falls größere Mengen des Esters vorliegen, kann dieser mit der berechneten Menge Aetznatron in wässeriger Lösung durch Erhitzen unter Rückfluß verseift, der wässerige Methylalkohol abdestilliert, das Destillat mit Kaliumkarbonat entwässert und der so wasserfrei erhaltene Methylalkohol durch Bestimmung des Siedepunktes als solcher erkannt werden.

2. Eine Verwechslung des Methylalkohols mit dem Aethylalkohol ist bei der Probe mit p-Brombenzoylchlorid ausgeschlossen, da der p-Brombenzoesäureäthylester eine, auch bei —16° noch nicht fest werdende Flüssigkeit bildet und zudem in stärkerer Verdünnung nicht so leicht entsteht wie der Methylester. In wässerigen Lösungen mit je 0,5% Methyl- und Aethylalkohol läßt sich der krystallisierende p-Brombenzoesäuremethylester noch leicht rein erhalten; selbst aus wässerigen Lösungen mit nur 0.2% Methyl- neben 0.8% Aethylalkohol haben sich die Krystalle des Methylesters darstellen lassen. — Liegen reine Gemische der beiden Alkohole vor, so muß der Methylalkohol durch wiederholt auszuführende fraktionierte Destillation in der ersten Fraktion angereichert werden. — Auf diese Weise haben sich in einem Weingeist, selbst bei nur einmaliger Fraktionierung, noch 5% Methylalkohol nachweisen lassen.

3. Auch in einem Harn mit 0,1 g Methylalkohol in 200 ccm ließ sich der Alkohol mittels der p-Brombenzoylierungsmethode sicher erkennen. Der betreffende Harn muß zur Zurückhaltung des Ammoniaks aus stark phosphorsaurer Lösung destilliert, dann das Destillat nach Zusatz von Alkalilauge nochmals der Destillation unterworfen werden, um die das erste Mal übergegangenen flüchtigen Phenole zurückzuhalten.

4. Die p-Brombenzoylierung läßt sich zwar nicht zu einer genauen, aber zu einer annähernden quantitativen Bestimmung des Methylalkohols besonders dann verwenden, wenn es sich um die Bestimmung kleiner Mengen dieses Alkohols in verdünnten wässerigen Lösungen handelt; nach den Ergebnissen einer Reihe von Versuchen wurden hierbei ziemlich konstant Werte von 50 bis 65% der Theorie an p-Brombenzoesäuremethylester erhalten.

5. Methylalkohol ist gegen Leichenfäulnis recht beständig: aus verschiedenen Teilen einer menschlichen Leiche, die mit 1% Methylalkohol versetzt waren, konnten nach einem Jahre noch erheblichere Mengen des Alkohols abdestilliert und mit Hilfe der Brombenzoylchloridreaktion einwandfrei nachgewiesen werden.

Das p-Brombenzoylchlorid wird noch in manchen Fällen zur Erkennung von Alkoholen und Phenolen gute Dienste leisten können: es hat vor dem Benzoylchlorid den Vorzug, daß mit demselben Verbindungen mit höherem Molekulargewicht und mit höheren Schmelzpunkten erhalten werden als bei den entsprechenden Versuchen mit Benzoylchlorid. So hat ein vorläufiger Versuch ergeben, daß Glycerin noch in stark verdünnter, wässerig-alkalischer Lösung mit dem p-Brombenzoylchlorid eine schwer lösliche, krystallisierende Substanz liefert; ob hierbei ein Di- oder Tri-p-brombenzoylderivat des Glycerins oder ein Gemenge der beiden entsteht, habe ich noch nicht aufgeklärt.

Herrn Kollegen Dr. Adamla, der mir bei verschiedenen orientierenden Versuchen behilflich war, spreche ich für seine wertvolle Unterstützung auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus.

Mitteilung aus der medizinischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.

Ueber Ameisensäureausscheidung beim Menschen nach Einnahme von Methylalkohol, Hexamethyientetramin, ameisensaurem und milchsaurem Natrium sowie Traubenzucker.

Von W. Autenrieth.

Nach älteren Untersuchungen (v. Jaksch[1]) und v. Rokitansky[2]) enthält jeder normale Harn des Menschen geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren, und zwar vorwiegend Essigsäure, neben wenig Ameisensäure und wahrscheinlich auch Buttersäure. Bei ausschließlicher Ernährung mit Mehlspeisen, also vorzugsweise mit Kohlenhydraten, sah v. Rokitansky die Tagesmenge der ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren stark vermehrt. In den meisten Fällen wurde bisher die Gesamtsumme der flüchtigen Fettsäuren des Harns bestimmt, also ohne Berücksichtigung der einzelnen Bestandteile derselben. So haben H. Strauß und H. Philippsohn[3]) bei einer bestimmten Diät als Tagesmenge an flüchtigen Fettsäuren eine Menge gefunden, die 40 bis 60 ccm einer $^1/_{10}$-Normal-Säurelösung entsprach. Beim Diabetes mellitus wurden für die flüchtigen Säuren des Harns zum Teil außerordentlich hohe „Säurezahlen" ermittelt. Ebenso bei gewissen Erkrankungen der Leber.

Ueber das Vorkommen von Ameisensäure im Harn des Menschen liegen nur spärliche Angaben vor: nach älteren Angaben (Buliginsky[4]) soll jeder Harn diese Säure in geringer Menge enthalten; etwas größere Mengen sind von Salkowski[5]) bei Leukämie beobachtet worden. Im normalen Hundeharn hat Pohl[6]) stets kleine Mengen von Ameisensäure nachweisen können. Von den als Natriumsalze eingeführten Fettsäuren bewirken nach Schotten[7]) nur die Essigsäure und in noch höherem Grade die Ameisensäure eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren des Harns; wenigstens hat dies Schotten für Hunde nachgewiesen, in deren Organismus sich Essigsäure und Ameisensäure als weit beständiger erwiesen haben als die kohlenstoffreicheren Fettsäuren, denn nach Verfütterung von je 10—20 g von Capronsäure, Isovaleriansäure und der beiden Buttersäuren in Form ihrer Natrium-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 536 (1886).
[2]) Wiener med. Jahrbücher (2), **2**, 206 (1887).
[3]) Zeitschr. f. klinische Medizin **40**, 369 (1900).
[4]) Hoppe-Seyler's „Untersuchungen" 1866, 240.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **13**, 264 (1889).
[6]) Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakol. **31**, 286 (1893).
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 375 (1882/83).

salze war die Gesamtmenge der flüchtigen Fettsäuren im Harn der Hunde nur ganz wenig vermehrt, während eine erheblichere Vermehrung nach Verfütterung von essig- und ameisensaurem Natrium zu beobachten war. Diese Versuche zeigten aber auch andererseits, daß Ameisensäure im Körper des Hundes in größerem Umfange verbrannt wird. J. Pohl (l. c.) fand, ebenfalls beim Hunde, bei zwei Versuchen das eine Mal 5,8, das andere Mal 18% des eingeführten Formiates wieder und zwar in dem innerhalb von drei Tagen gelassenen Harne der Versuchstiere.

Während der Harn nach Verfütterung der Natriumsalze der höheren Fettsäuren stark alkalisch war und mit Säuren lebhaft aufbrauste, war dies nach Fütterung von Natriumacetat und Natriumformiat lange nicht in dem Grade der Fall. (Schotten.) — Ueber die Ausscheidung der Ameisensäure beim Menschen nach Einnahme von ameisensauren Salzen und anderer Stoffe habe ich in der Literatur keine näheren Angaben vorgefunden.

Ueber das Schicksal des Methylalkohols im tierischen Organismus hat J. Pohl wohl als erster umfassende Versuche angestellt, und dieser Forscher hat auch die Giftwirkung des Methylalkohols im Vergleiche zu der des Aethylalkohols einem eingehenden Studium unterworfen. Nach Pohl geht an Hunden verfütterter Methylalkohol als solcher nicht in den Harn der Versuchstiere über; dagegen erfährt das unter Phosphorsäurezusatz aus dem Harn gewonnene Destillat der Norm gegenüber eine beträchtliche Zunahme der Acidität. Die Versuche beim Hund ließen eine länger andauernde, sich allmählich steigernde, dann aber wieder abnehmende Ameisensäureausscheidung deutlich erkennen. Erst am vierten Tage nach der Methylalkoholaufnahme war das Maximum der Ameisensäureausscheidung erreicht. Die Versuche von Pohl lehren, daß die Einführung des Methylalkohols in den Magen beim Hunde zu einer vermehrten Ausscheidung der Ameisensäure führt. Von einer Aufspeicherung des ameisensauren Salzes im Körper des Hundes kann nach Pohl nicht die Rede sein; die verlangsamte Ausscheidung der Ameisensäure durch die Nieren muß vielmehr darauf beruhen, daß der Methylalkohol als solcher oder als ein Derivat desselben im Tierkörper zunächst zurückgehalten, daselbst nur allmählich oxydiert und schließlich, wenigstens zum Teil, als Ameisensäure ausgeschieden wird. Pohl bestimmte den Oxydationsverlauf auch bei intravenöser Darreichung des Methylalkohols: auch bei dieser direkten Einfuhr ins Blut, gewissermaßen bei Ueberschwemmung des Organismus mit Methylalkohol, tritt an dem Oxydationsvorgange, insbesondere an dem Typus der Ameisensäureausscheidung keine Aenderung gegenüber der Ausscheidung nach Aufnahme des Methylalkohols vom Magen aus ein. Bei dem vergleichenden Studium der physiologischen Wirkung des Methylalkohols und Formaldehyds zeigte sich, daß bei keiner Applikationsart des Formaldehyds Symptome auftraten, die auch nur im entferntesten an die der Methylalkoholintoxikation erinnern. Die physiologische Wirkung des Formaldehyds, die sich in erster Linie als eine sehr stark lokale und allgemeine Reizwirkung darstellt, widerspricht der so naheliegenden Vermutung, daß bei der Oxydation

des Methylalkohols im Tierkörper beträchtlichere Mengen von Formaldehyd auftreten.

Ueber die Grundsubstanz und die Art der Entstehung der durch die Nieren mit dem Harne ausgeschiedenen normalen Ameisensäure sind verschiedene Vermutungen ausgesprochen und von verschiedenen Seiten auch bestimmtere Angaben gemacht worden. Nach Pohl tritt Bildung von Ameisensäure im Tierkörper nur nach Darreichung von Methylderivaten wie von Methylalkohol auf, nicht aber von solchen Substanzen, welche die Methylgruppe an Kohlenstoff gebunden enthalten, wie dies beim Aethylalkohol und Aceton der Fall ist. Dieser Anschauung entspreche auch die Tatsache, daß Kohlenhydrate, Fette und Eiweißstoffe unserer Nahrung keine Ameisensäurebildung veranlassen. — Nach Versuchen von H. v. Hoeßlin[1]) ist Cholin, das Kaninchen per os oder subkutan beigebracht wird, im Harn der Tiere niemals als solches wiederzufinden. Die normale Ameisensäuremenge zeigte bei den Versuchstieren eine ziemlich große Inkonstanz; trotzdem war der Einfluß der Cholinzufuhr bei den Kaninchen auf die Ameisensäureausscheidung kaum zu verkennen. Da Ameisensäure in geringerer Menge im normalen Harne vorkommt, reichlicher im Harne von Fiebernden und Leukämikern, nimmt v. Hoeßlin an, daß sie gerade in diesen Fällen nicht nur aus dem Cholin der Nahrung, sondern auch aus dem Lecithin zerfallender Zellen herrührt. — Steppuhn und Schellbach[2]) haben bei Hunden nach Verfütterung von Traubenzucker eine Vermehrung der Ameisensäure im Harn der Tiere beobachtet, während sich das gleiche bei Kaninchen nicht nachweisen ließ. Nach dem Ergebnisse bei dem Hundeversuch halten die genannten Autoren einen inneren Zusammenhang zwischen der Traubenzuckerzufuhr und der Ameisensäureausscheidung für erwiesen. Absolut genommen hält sich aber die Ameisensäureausscheidung doch in recht bescheidenen Grenzen, denn an den Versuchstagen stieg bei Traubenzuckerfütterung bei dem Versuchshunde die normale tägliche Ameisensäureausscheidung von 8,7 mg auf etwa 13,8 mg täglich. E. Salkowski[3]) nimmt für diese Ameisensäurebildung aus Traubenzucker als Zwischenstufe den Formaldehyd an, der auch außerhalb des tierischen Organismus durch Permanganatoxydation aus Traubenzucker entsteht und zieht ferner auch das Glycerin als Vorstufe für die Ameisensäurebildung im tierischen Organismus in Frage. Glycerin wird bekanntlich regelmäßig im Darmkanal frei und zwar durch Spaltung der Fette. Rosenthaler[4]) und E. Salkowski[5]) haben gleichzeitig und unabhängig voneinander gefunden, daß Glycerin bei der Oxydation durch Kaliumpermanganat reichlich Formaldehyd liefert. Sal-

[1]) Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie Bd. 8, 27 (1906).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 275 (1912).
[3]) Biochemische Zeitschrift Bd. **67**, 354 (1914).
[4]) Archiv der Pharmazie Bd. **251**, 587 (1914).
[5]) Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genußmittel Bd. 28, 225 (1914) und Biochemische Zeitschr. **67**, 354 (1914).

kowski (l. c.) hat nun bei einer Hündin, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 10 g und am vierten Tage 20 g Glycerin, in den Magen eingeführt, erhalten hatte, eine, der absoluten Menge nach, freilich verschwindend kleine Steigerung der Ameisensäureausscheidung beobachtet, nämlich eine solche von etwa 7 mg pro Tag. Auf die verfütterte Glycerinmenge bezogen, betrug die vermutlich aus dem Glycerin hervorgegangene Menge Ameisensäure nur **0,117%**! Unter diesen Umständen wird man doch noch an andere Quellen für die Bildung der im Harne auftretenden Ameisensäure zu denken haben. — Franchini[1]) will nach Zufuhr von Lecithin eine Ameisensäurebildung im Organismus des Kaninchens beobachtet haben, ohne aber vorher die normale Ameisensäureausscheidung dieser Tiere durch die Niere ermittelt zu haben. E. Salkowski hat diese Normalausscheidung beim Kaninchen, die eine recht schwankende sein kann, nachträglich bestimmt und ist hierdurch zu der Ansicht gelangt, daß die Zunahme der Ameisensäureausscheidung nach Zufuhr von Lecithin nicht bewiesen sei. — Salkowski kommt zu dem Schlusse, daß kein Grund zu der Annahme vorliegt, daß die im Harne der Tiere auftretende Ameisensäure nur aus einer Substanz hervorgehen soll. Warum sollten nicht verschiedene Quellen für die Ameisensäurebildung — wie die Kohlenhydrate, das Glycerin und schließlich auch das Cholin in Frage kommen?

Sieht man von einigen Bestimmungen der Ameisensäure in verschiedenen normalen und pathologischen menschlichen Harnen ab, so haben die angeführten Autoren ihre Versuche nur an Tieren angestellt, in deren Harn der Ameisensäuregehalt festgestellt wurde. Seit den Massenvergiftungen Berliner Asylisten durch Methylalkohol hat das Schicksal dieses Alkohols im menschlichen Körper sowie die Entstehung etwaiger Oxydationsprodukte in demselben und die Ausscheidung der letzteren mit dem Harn erhöhtes Interesse erlangt. Zur Aufklärung dieser Fragen habe ich im Anschlusse an die in einer früheren Abhandlung (I.) niedergelegten Ergebnisse die im folgenden beschriebenen Versuche angestellt. Es sollte durch Untersuchung einer größeren Anzahl Proben von verschiedenen menschlichen Harnen zunächst festgestellt werden, ob Ameisensäure in der Tat als ein normaler Bestandteil des Menschenharns gelten kann, ferner, falls dies zutrifft, ob die von einer bestimmten Person bei einigermaßen gleichbleibender Ernährungsweise innerhalb einer bestimmten Zeit ausgeschiedenen Ameisensäuremengen konstant sind, oder ob dieselben größeren Schwankungen unterliegen und zwar innerhalb welcher Grenzen. Endlich sollte bei einer Person, deren mittlere Ameisensäureausscheidung ermittelt ist, durch Versuche festgestellt werden, ob die innerliche Darreichung bestimmter Stoffe auf diese Ausscheidung einen bestimmten Einfluß ausübt und, falls dies zutreffen sollte, in welchem Umfange. Es wurden Methylalkohol, Formaldehyd in Form von Urotropin, ameisensaures und milchsaures Natrium sowie Traubenzucker in den Kreis meiner

[1]) Biochemische Zeitschr. Bd. 6, 270 (1907).

Untersuchungen gezogen. Diese Untersuchungen konnten unter Umständen auch über die Art der Entstehung der Ameisensäure im menschlichen Körper Aufschluß geben und in erster Linie auch darüber, ob Milchsäure und Traubenzucker als eine Vorstufe für die Ameisensäurebildung daselbst in Betracht kommen können, wie dies von verschiedenen Seiten angenommen wird.

A. Juckenack[1]) hat in einem Vortrage über seine Untersuchungen anläßlich der Berliner Massenvergiftungen durch Methylalkohol erwähnt, „daß in dem Harne einer Leiche, deren Leber und Darminhalt Methylalkohol enthielten, Ameisensäure nachgewiesen werden konnte". Obgleich es Juckenack nicht ausgesprochen hat, liegt nach diesen Angaben die Annahme nahe, daß bei einer vermuteten Methylalkoholvergiftung unter Umständen schon der qualitative Nachweis der Ameisensäure im Harne der vergifteten Person genügen könnte, um mit Bestimmtheit auf eine Vergiftung durch Methylalkohol schließen zu können. Auch zur Aufklärung dieser Frage werden die Ergebnisse meiner Versuche einen kleinen Beitrag liefern.

Zur Methodik der Ameisensäurebestimmung im Harn.

Alle Autoren, die sich bisher mit derartigen Bestimmungen befaßt haben, geben übereinstimmend an, daß Ameisensäure, obgleich deren Siedepunkt bei 101° liegt, mit Wasserdämpfen außerordentlich langsam überdestilliere. H. Franzen und G. Greve[2]) wie auch O. Steppuhn und H. Schellbach[3]) führen daher die Destillation im lebhaftesten Wasserdampfstrome aus. — Für die quantitative Bestimmung der Ameisensäure dient fast ausschließlich die Methode von Scala-Lieben[4]), die auf der Reduktion des Quecksilberchlorids zu Kalomel, der gewogen wird, beruht:

$$CO_2H_2 + 2\,(ClHgCl) = CO_2 + 2\,HCl + Hg_2Cl_2.$$

Da im Harndestillate außer Ameisensäure manchmal auch andere, Quecksilberchlorid ebenfalls reduzierende Stoffe wie Aldehyde, vorhanden sind, kann man dasselbe nicht direkt mit Quecksilberchlorid in Reaktion bringen, sondern es muß erst mit einem kleinen Ueberschusse von Calciumkarbonat eingedampft werden. Wenig Beachtung hat bisher eine Bemerkung von G. Franchini[5]) gefunden, daß sich nämlich im Destillate des Harns stets eine gewisse Quantität schwefliger Säure vorfindet. Der bei Nichtberücksichtigung der schwefligen Säure gemachte Fehler beträgt bis 0,017 g Ameisensäure pro Tag. Durch die von uns angewandte Calciumkarbonatmethode wird die schweflige Säure ausgefällt oder das Sulfit beim Eindampfen zu Sulfat oxydiert. — Ferner ist darauf zu achten, daß ein be-

[1]) Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genußmittel Bd. 24, 7 (1912).
[2]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 64, 169 (1910).
[3]) Ebenda, Bd. 80, 274 (1912).
[4]) Monatshefte für Chemie 14, 747.
[5]) Biochemische Zeitschrift Bd. 6, 218 (1907).

deutender Ueberschuß von Quecksilberchlorid angewandt und das betreffende Gemisch mehrere Stunden im Wasserbade erwärmt wird. — Endlich gehen bei der Destillation von Menschenharn öfters Substanzen über, die mit Quecksilberchlorid flockig weiße, nicht durch Ameisensäure bedingte Niederschläge geben, die aber von Salzsäure gelöst werden, während Kalomel bei nicht zu starker Konzentration der Säure praktisch ungelöst bleibt. Franzen und Greve (l. c.) schreiben: „Nachdem sich der Niederschlag (von Hg_2Cl_2) wieder vollkommen zu Boden gesetzt hat, werden 20 ccm konzentrierte Salzsäure hinzugefügt, gut umgerührt und nochmals eine Stunde lang in das Wasserbad gestellt." Unter konzentrierter Salzsäure wollen die beiden Verfasser wohl die bei 15° gesättigte, 42,9% HCl enthaltende rauchende Salzsäure des Laboratoriums — die freilich selten stärker als 38%ig sein dürfte — verstanden wissen. Nun gibt R. Fresenius[1] an: „Sehr verdünnte Salzsäure löst das Quecksilberchlorür bei gewöhnlicher Temperatur nicht, bei erhöhter langsam, in der Siedehitze, unter Mitwirkung der Luft, allmählich vollständig; die Lösung enthält dann Quecksilberchlorid: $Hg_2Cl_2 + 2\,ClH + O = 2\,HgCl_2 + H_2O$. Kochende konzentrierte Salzsäure zersetzt das Quecksilberchlorür ziemlich schnell in zurückbleibendes Quecksilber und sich lösendes Chlorid." Nach diesen Angaben von R. Fresenius sollte man annehmen, daß beim Arbeiten nach der von Franzen und Greve gegebenen Vorschrift eine gewisse Menge Quecksilberchlorür in Lösung ginge, daß somit zu wenig Ameisensäure gefunden werde. Zur Aufklärung dieses Widerspruchs habe ich den folgenden Versuch angestellt. Das aus 1 g Quecksilberchlorid mittels Ameisensäure erhaltene Chlorür wurde mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen, dann mit 600 ccm Wasser angerührt, 10 ccm konzentrierte Salzsäure zugesetzt, dann das Gemisch eine Stunde lang im Wasserbade erwärmt. Unter ungefähr denselben Konzentrationsverhältnissen lassen Franzen und Greve die Salzsäure auf den Quecksilberchlorürniederschlag einwirken. Nun wurde abfiltriert und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff gesättigt: es entstand ein schwarzer Niederschlag von Quecksilbersulfid, der nach dem Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether und nach dem Trocknen bei 110° 0,0423 g wog; diese Menge HgS entspricht 0,044 g Quecksilberchlorür. Aus 1 g $HgCl_2$ erhält man theoretisch 0,87 g HgCl; von diesen sind bei dem angestellten Versuche 0,044 g oder 5% desselben in Lösung gegangen. Ein Verlust von 0,044 g HgCl kommt bei den großen Mengen von 2,5 bis 9,6 g Kalomel, wie sie von Franzen und Greve gewogen wurden, zumal im Hinblick auf den kleinen Faktor 0,0977, mit dem ein erhaltener Kalomelniederschlag multipliziert werden muß, um die entsprechende Menge Ameisensäure zu erfahren, kaum in Betracht. Bei den meist erheblich kleineren Kalomelniederschlägen, wie ich sie bei meinen Untersuchungen erhalten habe, hätte ein Substanzverlust von 44 mg HgCl

[1]) Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse, VI. Auflage (1875), I. Bd., Seite 182.

schon einen größeren Fehler verursacht. Ich habe daher die erhaltenen Kalomelniederschläge, je nach ihrer Menge, nur mit 1,2 oder höchstens 3 ccm 20%iger Salzsäure eine halbe Stunde lang im Wasserbade erwärmt. Bei dieser Säurekonzentration kommt die Löslichkeit des Quecksilberchlorürs in warmer Salzsäure kaum in Betracht. — Statt die Ameisensäure in einem lebhaften Wasserdampfstrome abzudestillieren, was bei einer quantitativen Bestimmungsmethode eine peinliche Ueberwachung der Destillation erfordert, habe ich es meist vorgezogen, die Destillation des Harns unter Ersatz des abdestillierten Wassers so lange fortzusetzen, bis alle Ameisensäure übergegangen war. Nur in der letzten Zeit bei dem schlechten Gasdrucke habe ich die Destillation in einem Wasserdampfstrome vorgenommen und hierbei jeweils gegen 2 l Destillat in einer Aufschlämmung von Calciumkarbonat in Wasser aufgesammelt.

Ausführung. 300 ccm Harn werden in einem $^3/_4$ l fassenden Kolben aus Jenaer Glas mit 30 ccm 20%iger Phosphorsäure und einigen Siedesteinchen versetzt, dann unter Anwendung eines Aufsatzes bei lebhaftestem Sieden der Destillation unterworfen. Man verwende einen Tecu- oder zwei einfache Bunsenbrenner. Nur zu Beginn des Siedens macht sich bei vielen Harnen ein lästiges Aufschäumen bemerkbar — man erhitze daher die ersten zehn Minuten nur mit kleiner Flamme —, das aber nur kurze Zeit anhält, um dann einem durchaus ruhigen Kochen des Harn-Phosphorsäuregemisches Platz zu machen. Das Destillat fängt man in einem Meßzylinder auf; sind 300 ccm übergegangen, so bringt man in den Destillierkolben 300 ccm Wasser, destilliert die gleiche Menge ab und fährt in dieser Weise fort, bis das Destillat nicht mehr sauer reagiert. Dieser Punkt ist fast immer erreicht, wenn 1200—1500 ccm Destillat übergegangen sind. Um sicher zu gehen, kann eine Probe des zuletzt erhaltenen Destillats mit Quecksilberchlorid auf Kalomelbildung untersucht werden; man lasse dieselbe mindestens zehn Minuten lang im siedenden Wasserbade stehen; sie darf hierbei höchstens ganz schwach getrübt werden. Das aufgesammelte Destillat wird mit einem Ueberschusse einer Aufschlämmung von Calciumkarbonat in Wasser gut verrührt, auf dem Wasserbade auf etwa 20 ccm eingedampft, abfiltriert und das Filtrat mit 50—60 ccm einer kalt gesättigten Quecksilberchloridlösung unter häufigem Umschütteln fünf bis sechs Stunden im Wasserbade erhitzt, dann werden, je nach der Größe des Niederschlags, 1—3 ccm Salzsäure von 20% HCl zugesetzt, umgeschüttelt und nochmals etwa 20 Minuten im Wasserbade erwärmt. Der entstandene Kalomelniederschlag wird auf einem, bei 100—110° getrockneten und gewogenen Filter oder in einem Gochtiegel gesammelt, mit Wasser chlorfrei gewaschen, mit Alkohol und Aether nachgespült und eine Stunde bei 100—110° getrocknet. Zur Umrechnung auf Ameisensäure ist das Gewicht des erhaltenen Kalomelniederschlags mit 0,0977 zu multiplizieren.

Zur Ermittelung der Genauigkeit des Verfahrens diente eine verdünnte wässerige Ameisensäure, deren

Gehalt direkt mit Quecksilberchlorid, dann nach dem Eindampfen mit viel Wasser und überschüssigem Calciumkarbonat und endlich nach vorausgegangener Destillation ermittelt wurde.

a) 10 ccm der Säure lieferten, nach vorausgegangener Neutralisation mit Natriumkarbonat, 0,880 g HgCl = 0,086 g CH_2O_2.

b) 10 ccm derselben Ameisensäure lieferten, mit überschüssigem Calciumkarbonat und 1200 ccm Wasser auf 30 ccm eingedampft, dann filtriert, 0,884 g HgCl = 0,0867 g CH_2O_2.

c) 10 ccm derselben Ameisensäure, mit 30 ccm Phosphorsäure und 300 ccm Wasser wiederholt destilliert und 1500 ccm Destillat aufgesammelt, lieferten 0,881 g HgCl = 0,0862 g CH_2O_2.

Bestimmung der „normalen" Ameisensäure im menschlichen Harn.

Zunächst wurde die normalerweise im Harne von sechs verschiedenen Personen vorhanden gewesene Ameisensäure bestimmt, und zwar wurde die Menge an Ameisensäure anfänglich auf die in 24 Stunden gelassene Harnmenge, bei späteren Versuchen auf die Menge Harn von zwei Tagen bezogen. Der innerhalb zweimal 24 Stunden gelassene Harn wurde gut gemischt, gemessen und die Ameisensäure in jeweils 300 ccm desselben in der angegebenen Weise bestimmt. Von der einen Person, die zu weiteren Versuchen herangezogen wurde, ist die normale Ameisensäuremenge wiederholt bestimmt worden, um einen verwertbaren Durchschnittswert für dieselbe zu erhalten.

I. Harn von einer erwachsenen männlichen Person.

a) Harn vom 18. November 1918. Menge: 1800 ccm. Destillat: 1400 ccm. Gewogen: 0,7822 g HgCl = 0.0766 g CH_2O_2.

Ausscheidung in der Tagesmenge: 0.344 g Ameisensäure.

b) Harn vom 19. November 1918. Menge: 1280 ccm. Destillat: 1500 ccm. Gewogen: 0.586 g HgCl = 0.0573 g CH_4O_2.

Ausscheidung in der Tagesmenge: 0.2291 g Ameisensäure.

In zwei Tagen sind mit dem Harn 0.344 + 0.2291 = 0.5741 g Ameisensäure ausgeschieden worden.

c) Harn vom 20. und 21. November 1918. Menge: 3300 ccm. Gewogen: 0.604 g HgCl = 0,0591 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0.6491 g Ameisensäure.

d) Harn vom 17. und 18. Februar 1919. Menge: 4800 ccm. Gewogen: 0.382 g HgCl = 0.03733 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0.5971 g Ameisensäure. Kontrollbestimmung für die gleiche Zeit: 0,572 g Ameisensäure.

e) Harn vom 24. und 25. Februar 1919. Menge: 3500 cm. Gewogen: 0,440 g HgCl = 0,04299 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0.5034 g Ameisensäure.

f) Harn vom 4. und 5. März 1919. Menge: 4500 ccm. Gewogen: 0.376 g Hg = 0,036736 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0.551 g Ameisensäure.

g) Harn vom 10. und 11. März 1919. Menge: 3300 ccm. Gewogen: 0,465 g HgCl = 0,04543 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0.499 (abgerundet 0.5 g) Ameisensäure. Kontrollbestimmung: 0,463 g Ameisensäure.

Der besseren Uebersichtlichkeit halber lasse ich die jeweils für zwei Tage gefundenen normalen Ameisensäurewerte, tabellarisch zusammengestellt, nochmals folgen:

Zeit:	Diurese:	Ameisensäuregehalt der 48 stündigen Harnmenge
19. und 20. September 1918	3080 ccm	0,574 g CH_2O_2
21. und 22. September 1918	3300 ccm	0,6491 g CH_2O_2
17. und 18. Februar 1919	4800 ccm	0,5971 g CH_2O_2 und 0,578 g
24. und 25. Februar 1919	3500 ccm	0,5034 g CH_2O_2
4. und 5. März 1919	4500 ccm	0,551 g CH_2O_2
10. und 11. März 1919	3300 ccm	0,500 g CH_2O_2 und 0,463 g

Aus dieser Zusammenstellung ist zu ersehen, daß die Ausscheidungsgröße der Ameisensäure bei der betreffenden Person innerhalb von vier Monaten keinen allzu großen Schwankungen unterworfen war. Hängt die Bildung der Ameisensäure im menschlichen Organismus und demnach auch ihre Ausscheidung mit der Art der Ernährung zusammen, so ist es bei der zur Zeit ziemlich gleichbleibenden, wenig Abwechselung bietenden, eiweiß- und fettarmen, andererseits kohlenhydratreichen Kost nicht zu verwundern, wenn die Ausscheidungsgröße der Ameisensäure bei ein und derselben Person für längere Zeit ziemlich konstant bleibt. Man kann schon sagen, daß sich die in Frage kommende Versuchsperson im „Ameisensäuregleichgewicht" befunden hat, und daß sich dieselbe aus diesem Grunde für die von mir beabsichtigten Versuche besonders gut eignete. Sie hat innerhalb von zwei Tagen, als Mittel von sechs, zu verschiedenen Zeiten ausgeführten Bestimmungen, 0,562 g oder in 24 Stunden 0,281 g Ameisensäure mit dem Harne ausgeschieden.

II. Harn von einem geschlechtskranken Manne; diesen Harn verdanke ich der gütigen Vermittelung des Herrn Hofrat Dr. med. Taege. Harnmenge von zwei Tagen: 4600 ccm. Gewogen: 0,4721 g HgCl = 0,0462 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0,7101 g Ameisensäure.
Kontrollbestimmung: 0,7065 g Ameisensäure.

III. Harn von einem an Arteriosklerose erkrankten Manne der hiesigen medizinischen Klinik.

a) Harn vom 10. und 11. März 1919. Menge: 4700 ccm. Gewogen: 0,082 g HgCl = 0,0081 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0,127 g Ameisensäure.

b) Harn vom 20. und 21. März 1919. Menge: 4400 ccm. Gewogen: 0,078 g HgCl = 0,0077 g CH_2O_2.

Ausscheidung von zwei Tagen: 0,114 g Ameisensäure.

IV. Harn von einem 28jährigen gesunden Studenten.

Menge von zwei Tagen: 3800 ccm. Gewogen: 0,146 g HgCl = 0,0143 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung in zwei Tagen: 0,182 g Ameisensäure.

Außerdem wurde die Ameisensäure in einer größeren Anzahl Harnproben verschiedener Herkunft qualitativ nachgewiesen; hierbei habe ich keinen einzigen Harn in die Hände bekommen, der wenigstens nicht Spuren von Ameisensäure enthalten hätte

Nach diesen Befunden scheint mir die Schlußfolgerung, daß Ameisensäure ein normaler Bestandteil des menschlichen Harns ist, durchaus berechtigt zu sein. Da die Probe mit Quecksilberchlorid für Ameisensäure nicht spezifisch ist, obgleich ja bei der angegebenen Arbeitsweise verschiedene andere, ebenfalls reduzierend wirkende Stoffe wie Aldehyde und schweflige Säure ausgeschlossen sind, habe ich es doch für angebracht gehalten, die Anwesenheit der Ameisensäure durch Ueberführung derselben nach Fenton und Sisson in saurer Lösung mittels Magnesiumspänen in Formaldehyd und Nachweis dieses, besonders festzustellen. Es ist mir in der Tat verschiedene Male gelungen, in verschiedenen Harnproben der im Ameisensäuregleichgewicht befindlichen Person, nach vorausgegangener Reduktion nach Fenton-Sisson, mit Hilfe von Morphin-Schwefelsäure, von Fuchsinschwefligsäure, nach der Hehner'schen Schichtprobe wie auch nach der Probe des Fleischbeschaugesetzes vom 30. Januar 1903 Formaldehyd bestimmt nachzuweisen. Nach der letzteren Probe soll die fragliche Flüssigkeit mit frischer ungekochter Milch und Eisenchlorid haltender Salzsäure während einer halben Minute gelinde zum Sieden erhitzt werden. Ich habe gefunden, daß diese Probe bei länger anhaltendem, schwachen Sieden, während ein bis zwei Minuten, bedeutend empfindlicher wird. Zum sicheren Nachweis der Ameisensäure durch Reduktion zu Formaldehyd, die keineswegs quantitativ verläuft, habe ich je 300—500 ccm Harn abdestilliert und das ganze aufgesammelte Destillat mit überschüssigem Calciumkarbonat auf 10 ccm eingedampft, dann abfiltriert, das Filtrat mit 5 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1,124) versetzt und allmählich 1—2 g Magnesiumspäne eingetragen.

Die Bestimmung des Ameisensäuregehaltes des Harns nach Einnahme von Methylalkohol.

Die Versuchsperson mit der ziemlich konstanten Ausscheidung von 0,562 g Ameisensäure für zwei Tage nahm im Verlaufe von zwei Tagen 25 g reinen Methylalkohol ein und zwar mit himbeersirup-haltigem Wasser auf ½ l verdünnt.

a) Harn von den beiden ersten Versuchstagen, nämlich vom 9. und 10. Januar 1919, an denen die 25 g CH_4O eingenommen wurden. Harnmenge: 3300 ccm. Verarbeitet: wie immer 300 ccm Harn. Gewogen: 0,488 g HgCl = 0,0477 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung von zwei Tagen: 0.525 g Ameisensäure.

Weitere Proben desselben Harns wurden auf einen Gehalt an Methylalkohol und Formaldehyd geprüft, die aber nicht nachgewiesen werden konnten.

Zur Prüfung auf Methylalkoholgehalt diente die von A. Juckenack (l. c.) angegebene Probe; um die Empfindlichkeit derselben kennen zu lernen, wurden 10 ccm des Holzgeist- und Formaldehydfrei befundenen Harndestillates mit einem Tröpfchen Methylalkohol versetzt und alsdann oxydiert: jetzt fielen die Proben

mit Fuchsinschwefligsäure, mit Morphin-Schwefelsäure und mit Milch + eisenchloridhaltiger Salzsäure stark positiv aus.

b) Harn von den beiden folgenden Tagen, nämlich vom 11. und 12. Januar 1919, an denen ebenfalls zusammen 25 g Methylalkohol eingenommen wurden. Harnmenge 3600 ccm. Angewandt: 300 ccm Harn. Gewogen: 1,662 g HgCl = 0,1644 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung von zwei Tagen: 1,978 g Ameisensäure. Methylalkohol und Formaldehyd ließen sich auch in diesem Harndestillate nicht nachweisen.

c) Harn von den beiden folgenden Tagen, nämlich vom 13. und 14. Januar 1919. An diesen beiden Tagen wurde kein Methylalkohol eingenommen. Harnmenge: 4500 ccm. Angewandt: 300 ccm Harn. Gewogen: 0,9332 g HgCl = 0,09117 g CH_2O_2. Ausscheidung von zwei Tagen: 1,37 g Ameisensäure.

Nach Einnahme von 50 g Methylalkohol im Verlaufe von vier Tagen konnten unverändert gebliebener Methylalkohol sowie sein erstes Oxydationsprodukt, der Formaldehyd, im Harn der Versuchsperson nicht aufgefunden werden. — Bei einem weiteren Versuche wurde an den beiden folgenden Tagen, 15. und 16. Januar 1919, die Menge des eingenommenen Methylalkohols auf 30 g erhöht. Diesmal mußte aus rein äußeren Gründen der Harn von drei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt werden. Harnmenge: 5500 ccm. Angewandt: 300 ccm Harn. Gewogen: 2,194 g HgCl = 0,2143 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung von drei Tagen: 3,946 g Ameisensäure. Der Harn von diesen Versuchstagen hat zwar ebenfalls keinen Formaldehyd, wohl aber eine Spur Methylalkohol enthalten, denn das Harndestillat gab, nach der Permanganatoxydation, die Hehner'sche und die Fuchsinschwefligsäureprobe, wenn auch nur sehr schwach. Mit Fuchsinschwefligsäure färbte sich das oxydierte Destillat nach einiger Zeit deutlich blauviolett, während das ursprüngliche Destillat mit dem gleichen Reagens, auch bei längerem Stehen, vollkommen ungefärbt blieb.

Die Versuchsperson schied innerhalb von zwei Tagen normalerweise 0,562 g Ameisensäure aus; diese Menge muß selbstverständlich in Abzug gebracht werden, um die Vermehrung der Ameisensäure nach Einnahme von Methylalkohol zu erfahren.

Zeit:	Einnahme:	Gesamtausscheidung Ameisensäure	Vermehrung der ausg. Ameisensäure	
1. und 2. Tag	25 g CH_3OH	0,525 g	—	
3. und 4. Tag	25 g CH_3OH	1,975 g	1,313 g	zusammen 5,2 g
5. und 6. Tag	—	1,376 g	0,714 g	
7. und 8. Tag	30 g CH_3OH	3,945 g	3,164 g	

Im Verlaufe von acht Tagen wurden 80 g reiner Methylalkohol in stark verdünnter wässeriger Lösung eingenommen und während dieser Zeit 5,2 g Ameisensäure mehr ausgeschieden als unter normalen Verhältnissen! Diese Menge Ameisensäure entspricht abgerundet 5% Methylalkohol, die von den eingenommenen 80 g im Körper der betreffenden Versuchsperson zu Ameisensäure oxydiert und als solche

ausgeschieden wurden. Diese Zahl ist zweifelsohne zu niedrig angenommen, da wahrscheinlich auch an den folgenden Tagen nach der letzten Methylalkoholgabe eine erhöhte Ameisensäureausfuhr stattgefunden hat. Leider konnte damals der Harn nicht gesammelt werden. — Meine Versuchsergebnisse lassen aber deutlich erkennen, daß die aus eingenommenem Methylalkohol im menschlichen Körper gebildete Ameisensäure nur langsam ausgeschieden wird. Obgleich an den beiden ersten Versuchstagen 25 g Methylalkohol eingenommen wurden, war der Ameisensäuregehalt des Harns an diesen beiden Tagen nicht vermehrt, die Vermehrung machte sich erst am dritten und vierten Tage bemerkbar. Pohl (l. c.) hat bei seinen Versuchen mit Hunden die gleiche Beobachtung gemacht. Diese verlangsamte Ausscheidung der Ameisensäure ist entweder auf eine längere Zurückhaltung der bereits gebildeten Ameisensäure zurückzuführen oder aber, was wahrscheinlicher ist, auf ein längeres Verweilen des Methylalkohols oder seiner Umwandlungsprodukte im menschlichen Körper, die nur allmählich zu Ameisensäure oxydiert werden.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in keiner der Harnproben aus der Versuchsperiode Formaldehyd aufgefunden wurde.

Die Bestimmung des Ameisensäuregehaltes des Harns nach Einnahme von ameisensaurem Natrium.

Die Versuchsperson mit der ziemlich konstanten Ameisensäureausscheidung von 0,562 g für zwei Tage nahm, auf zwei Tage verteilt, 20 g reines ameisensaures Natrium in wässeriger Lösung ein; diese Menge entspricht 13,5 g Ameisensäure.

a) Harn von den beiden Versuchstagen (10. und 11. April 1919). Harnmenge: 3800 ccm. Abdestilliert: 300 ccm Harn. Gewogen: 1,342 g HgCl = 0,1312 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung an den beiden Versuchstagen: 1,71 g Ameisensäure.

b) Harn von den beiden Nachtagen (12. und 13. April 1919), an denen kein ameisensaures Natrium eingenommen wurde. Harnmenge: 4100 ccm. Abdestilliert: 300 ccm Harn. Gewogen: 1,36 g HgCl = 0,1329 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung an den beiden Nachtagen: 1,82 g Ameisensäure.

An den vier Tagen sind 1,71 + 1,82 = 3,53 g Ameisensäure mit dem Harn ausgeschieden worden. Die normale Ausfuhr für vier Tage beträgt aber 1,124 g Ameisensäure; demnach sind nach Einnahme von 13,5 g Ameisensäure in Form ihres Natriumsalzes 3,53 — 1,124 = 2,406 g Ameisensäure mehr zur Ausscheidung gelangt als unter normalen Verhältnissen. Das sind genau 18% der eingenommenen Ameisensäure, die sich der Oxydation zu Kohlensäure und Wasser entzogen haben. — Den gleichen Wert fand Pohl für einen 7,7 kg schweren Hund, der nach Einführung von 1,253 g Natriumformiat mittels Schlundsonde in den Magen des Tieres in drei Tagen 18% des eingeführten Formiates ausschied, und C. Schotten hat bei seinen Versuchen mit Hunden nach Verfütterung von Natriumformiat sogar bis 26% der eingegebenen Ameisensäuremenge im Harn der Tiere wiedergefunden.

Bestimmung des Ameisensäuregehaltes des Harns nach Einnahme von Hexamethylentetramin.

Von verschiedenen Seiten wird die Ansicht vertreten, daß die Oxydation des Methylalkohols im tierischen Organismus zu Ameisensäure sich über den Formaldehyd als Zwischenstufe vollziehe. Ist diese Annahme richtig, so müßte Formaldehyd selbst oder eine jede, diesen Aldehyd abspaltende Substanz wie das Hexamethylentetramin eine vermehrte Ameisensäureausfuhr verursachen. — Um den Versuch zu einem möglichst eindeutigen zu gestalten, wurde von der betreffenden Person die normale Ameisensäuremenge des Harns sowohl zwei Tage vor als auch zwei Tage nach der letzten Einnahme von Hexamethylentetramin bestimmt.

a) Bestimmung der normalen Ameisensäureausscheidung. Harn vom 2. und 3. Mai 1919. Menge: 3500 ccm. Angewandt: 300 ccm. Gewogen: 0.315 g HgCl = 0.0308 g CH_2O_2. Ausscheidung von zwei Tagen: 0.363 g Ameisensäure.

b) Versuchstage. An vier Tagen, nämlich am 4., 5., 6. und 7. Mai 1919 wurden täglich 2.5 g, zusammen also 10 g Urotropin eingenommen.

α) Harn von den beiden ersten Versuchstagen. Menge: 3500 ccm. Angewandt: 300 ccm. Gewogen: 0.292 g HgCl = 0.0286 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung von zwei Tagen: **0.342** g Ameisensäure.

Das Destillat aus dem mit Phosphorsäure stark angesäuerten Harne enthielt reichlich Formaldehyd, wie die Proben mit Fuchsinschwefligsäure, mit Morphin-Schwefelsäure und mit Milch in Verbindung mit Ferrichlorid haltender Salzsäure ergeben haben.

β) Harn vom dritten und vierten Versuchstage. Menge: 3300 ccm. Angewandt: 300 ccm. Gewogen: 0.1290 g HgCl = 0.0127 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung von zwei Tagen: **0.140** g Ameisensäure.

Auch das Destillat von diesem Harne enthielt reichlich Formaldehyd.

γ) Harn von zwei Nachtagen (vom 8. und 9. Mai 1919). Menge: 4000 ccm. Gewogen: 0.272 g HgCl = 0.0266 g CH_2O_2. Ausscheidung von zwei Tagen: 0.366 g Ameisensäure.

Auch in dem Harn der zwei Nachtage konnte Formaldehyd nachgewiesen werden.

Diese Versuche haben in eindeutiger Weise ergeben, daß per os zugeführtes Hexamethylentetramin, die Ameisensäureausscheidung beim Menschen nicht vermehrt; in dem einen Falle wurde sogar eine Verminderung der normalen Ameisensäuremenge beobachtet. Hexamethylentetramin dürfte somit nicht zu den Ameisensäurebildnern im menschlichen Körper gehören. Nach diesem Versuchsergebnisse ist es auch wenig wahrscheinlich, daß die Oxydation des Methylalkohols zu Ameisensäure über den Formaldehyd als Zwischenstufe erfolgt, da dieser schon durch die Magensäure aus dem Urotropin höchstwahrscheinlich abgespalten

wird (E. Salkowski[1]). Ein Teil des Hexamethylentetramins geht allem Anscheine nach als solches in den Harn über.

Die 10 g Hexamethylentetramin, die im Verlaufe von vier Tagen per os eingenommen wurden, hätten bei vollständiger Hydrolyse 13 g Formaldehyd geliefert:

$$\begin{matrix}(CH_2)_6 \\ +\ 6\,(O\end{matrix}\ \Big|\ \begin{matrix}N_4 \\ H_2)\end{matrix} = 6\,CH_2O + 4\,NH_3.$$

Bestimmung des Ameisensäuregehaltes des Harns nach Einnahme von milchsaurem Natrium.

Da die gewöhnliche Milchsäure durch hydrolytische Spaltung in Acetaldehyd und Ameisensäure zerfällt:

$$CH_3.CH(OH).COOH = CH_3.CHO + HCOOH,$$

liegt die Annahme nahe, daß Ameisensäure auch im tierischen Organismus aus der in ihm weit verbreiteten Milchsäure hervorgehe. Steppuhn und Schellbach (l. c.) schließen sich auch dem von Schade für die Alkoholgärung aufgestellten Schema an, daß die gärungsfähigen Zuckerarten durch unbekannte Zwischenstufen auch Milchsäure bilden, die dann im Sinne der obigen Gleichung in Acetaldehyd und Ameisensäure zerfällt. Die im annähernden Ameisensäuregleichgewicht befindliche Versuchsperson schien mir geeignet zu sein, die Frage zu entscheiden, ob die Milchsäure im menschlichen Organismus in diese beiden Bestandteile zerlegt wird, und ob dieselbe somit als eine Vorstufe der Ameisensäurebildung angesehen werden darf.

I. a) An zwei Tagen, nämlich am 7. und 8. März 1919, wurden im ganzen 40 g milchsaures Natrium eingenommen. Harnmenge: 4700 ccm. Verwandt: 300 ccm Harn. Gewogen: 0,428 g HgCl = 0.0418 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung an zwei Versuchstagen: 0.653 g Ameisensäure.

b) Zwei Nachtage; Harn vom 9. und 10. März 1919. Menge: 4300 ccm. Destillat: 300 ccm Harn. Gewogen: 0.589 g HgCl = 0.0576 g CH_2O_2. Ausscheidung an den beiden Nachtagen: 0,829 g Ameisensäure.

c) Zwei weitere Nachtage; Harn vom 11. und 12. März 1919. Menge: 3300 ccm. Gewogen: 0.469 g HgCl = 0,04583 g CH_2O_2. Ausscheidung dieser beiden Nachtage: 0,504 g Ameisensäure.

II. An zwei Tagen, 3. und 4. April 1919, wurden zusammen 50 g milchsaures Natrium eingenommen.

a) Harn von diesen beiden Versuchstagen. Menge: 4000 ccm. Gewogen: 0,4545 g HgCl = 0.0445 g CH_2O_2. Ausscheidung von zwei Tagen: 0,595 g Ameisensäure.

b) Harn von zwei Nachtagen, vom 5. und 6. April 1919. Menge: 4800 ccm. Gewogen: 0.50 g HgCl = 0.04885 g CH_2O_2. Ausscheidung an den beiden Nachtagen: 0,781 g Ameisensäure.

III. a) Es wurde zunächst von der Versuchsperson die normale Ameisensäureausscheidung von zwei Tagen (vom 18. und 19. Februar) bestimmt. Harnmenge: 4800 ccm. Gewogen: 0.382 g HgCl = 0.0373 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung von zwei Tagen: 0,597 g Ameisensäure eine Kontrollbestimmung ergab 0,571 g Ameisensäure.

[1] Biochemische Zeitschrift 87, 161 (1918).

b) An zwei Tagen, am 20. und 21. Februar, wurden im ganzen 30 g milchsaures Natrium eingenommen. Harnmenge: 2900 ccm. Gewogen: 1.225 g HgCl = 0.1197 g CH_2O_2. Ausscheidung von zwei Tagen: 1,17 g Ameisensäure.

b) Harn vom ersten und zweiten Nachtage; Harn vom 21. und 22. Februar 1919. Menge: 3100 ccm. Gewogen: 0.838 g HgCl = 0.0819 g CH_2O_2. Ausscheidungen von zwei Tagen: 0.85 g Ameisensäure.

c) Harn vom dritten und vierten Nachtage: vom 23. und 24. Februar. Menge: 3500 ccm. Gewogen: 0.44 g HgCl = 0.043 g CH_2O_2. Ausscheidung von zwei Tagen: 0,503 g Ameisensäure.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen die aufgeworfene Frage nach der Entstehung der Ameisensäure aus Milchsäure im menschlichen Körper nicht eindeutig beantworten. In dem einen Falle stieg ja die normale Ameisensäureausscheidung nach Einnahme von 30 g milchsaurem Natrium von 0,597 g auf fast die doppelte Menge, nämlich auf 1,17 g. Andererseits war aber die Steigerung der Ameisensäureausfuhr nach Einnahme von 40 und sogar von 50 g milchsaurem Natrium innerhalb von zwei Tagen außerordentlich gering. In dieser Hinsicht sind noch weitere Versuche nötig, um die Beziehungen zwischen Milchsäurezufuhr per os und Ameisensäurebildung im menschlichen Organismus einwandfrei aufzuklären. Soviel aber läßt sich schon jetzt aus den Ergebnissen meiner Versuche angeben, daß die Gärungsmilchsäure, falls sie als eine Vorstufe für die Ameisensäurebildung im menschlichen Körper überhaupt in Frage kommt, daselbst nur eine recht geringe Menge Ameisensäure zu bilden imstande sein wird.

Die Bestimmung des Ameisensäuregehaltes des Harns nach Einnahme von Traubenzucker.

Wie bereits erwähnt wurde, haben Steppuhn und Schellbach nach Verfütterung von Traubenzucker bei Hunden, nicht aber bei Kaninchen, eine, wenn auch sehr geringe Steigerung der normalen Ameisensäureausfuhr beobachtet; E. Salkowski nimmt für diese Ameisensäurebildung aus Traubenzucker den Formaldehyd als Zwischenstufe an. Es lag für mich der Gedanke nahe, diesen Versuch mit dem Traubenzucker auf den Menschen zu übertragen. Eine erwachsene Versuchsperson mit einer normalen Ausscheidung von 0,2 bis 0,29 g Ameisensäure für zwei Tage erhielt im Verlaufe von drei Tagen 300 g reinen Traubenzucker. Die Ernährungsweise war während dieser Versuchszeit annähernd die gleiche wie an den versuchsfreien Tagen, nur mit dem Unterschiede, daß Kaffee und Tee nicht mit Süßstoff, sondern mit Traubenzucker versüßt wurden. Da die versüßende Kraft des letzteren erheblich geringer ist wie die des Rohrzuckers, kann schon eine größere Menge Traubenzucker im Tee gelöst werden, bis der süße Geschmack stärker hervortritt. Trotz der großen Menge Traubenzucker, die innerhalb von zwei Tagen dem Magen zugeführt wurde, hat sich im Harn der Versuchsperson keine Spur Zucker nachweisen lassen.

Harnmenge von den beiden Versuchstagen: 6300 ccm. Abdestilliert: 300 ccm Harn. Gewogen: 0,074 g HgCl = 0,00723 g CH_2O_2. Somit Ausscheidung an den beiden Versuchstagen: 0,152 g Ameisensäure. — Die Ameisensäureausfuhr ist also durch die reichliche Einnahme von Traubenzucker nicht gesteigert, sondern im Gegenteil, im Verhältnisse zur normalen Ausscheidung, etwas verringert worden. Dieser Abnahme lege ich keine Bedeutung bei, da sie noch innerhalb der Schwankungen, die bei der normalen Ameisensäureausscheidung immer vorkommen können, liegt.

Im Hinblick auf eine Veröffentlichung von H. D. Dakin aus neuerer Zeit (vgl. Zusammenfassung) schien mir ein weiterer Versuch mit Traubenzucker angezeigt zu sein. Eine erwachsene männliche Person erhielt im Verlaufe von 24 Stunden außer der üblichen Nahrung 150 g reinen Traubenzucker und verspeiste zudem reichlich Kartoffeln; auf jeden Fall eine größere Menge derselben als am Vorversuchstage.

a) Vorversuchstag. Harnmenge: 2400 ccm. Gewogen: 0,288 g HgCl = 0.0281 g CH_2O_2.
Ausscheidung in 24 Stunden: **0,2251** g Ameisensäure.

b) Versuchstag. Harnmenge: 1800 ccm. Gewogen: 0.3544 g HgCl = 0,0347 g CH_2O_2.
Ausscheidung in 24 Stunden: **0,213** g Ameisensäure.

c) Nachtag. Harnmenge: 2000 ccm. Gewogen: 0,263 g HgCl = 0,0257 g CH_2O_2.
Ausscheidung in 24 Stunden: **0,191** g Ameisensäure.

Dieses Ergebnis bestätigt somit den Befund des ersten Versuches. Trotz der großen Zufuhr von 150 g Traubenzucker und anderer Kohlenhydrate war der am Versuchstage und Nachtage gelassene Harn frei von Zucker.

Die Untersuchung verschiedener Harnbestandteile auf Ameisensäurebildung durch hydrolytische Spaltung mit Phosphorsäure.

Das außerordentlich langsame Ueberdestillieren der Ameisensäure aus einem Harne, der mit Phosphorsäure stark angesäuert ist, legt wohl manchem Untersucher, der zum ersten Male diesen Versuch ausführt, die Vermutung nahe, daß Ameisensäure kein präformierter Stoff des Harns sei, sondern aus irgendeinem Harnbestandteile durch Hydrolyse während der Destillation allmählich hervorgehe. In einer älteren Auflage von Hoppe-Seyler und H. Thierfelder's „Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse“[1]) findet sich zudem die Angabe „Ameisensäure entsteht bei Zersetzung des Blutfarbstoffes sowie eines, im Harne häufig auftretenden, kaum gekannten Körpers durch Säuren“.

Ich habe nun verschiedene normale und pathologische Bestandteile des menschlichen Harns, mit Phosphorsäure stark angesäuert, in der gleichen Weise der Destillation unterworfen wie den Harn selbst. Beispielsweise wurden aus einer Lösung von 3 g

[1]) Sechste Auflage, S. 28 (1893).

Traubenzucker, 6 g Harnstoff, 6 g Chlornatrium in 300 g Wasser unter Zusatz von 30 ccm Phosphorsäure 200 ccm abdestilliert. Ferner wurde eine 1%ige Milchsäure-, eine 0,2%ige Oxalsäure-, eine 1%ige Kreatinin-, eine 0,05%ige Harnsäurelösung — mit wenig Natriumkarbonat bereitet —, jeweils nach Phosphorsäurezusatz abdestilliert. Die erhaltenen Destillate wurden in der für die Ameisensäurebestimmung angegebenen Weise verarbeitet. Bei Milchsäure, Oxalsäure, Traubenzucker, reinem Fruchtzucker, Harnstoff, Hippursäure und Kreatinin wurde kein Kalomelniederschlag erhalten, wenigstens kein Niederschlag, der in verdünnter Salzsäure unlöslich gewesen wäre. Auffallenderweise lieferte die Harnsäure eine sehr geringe Menge Kalomelniederschlag; ein Kontrollversuch verlief gerade so. Dieses Ergebnis sei mit allem Vorbehalt angegeben; auf jeden Fall will ich aus demselben, ohne weitere Versuche angestellt zu haben, zunächst nicht folgern, daß Harnsäure, Xanthin oder andere Purinderivate als Ameisensäurebildner für den Tierkörper in Betracht kommen.

Zusammenfassung.

1. Ameisensäure kann als ein normaler, ziemlich konstant vorkommender Bestandteil des menschlichen Harns angesehen werden; die Menge Ameisensäure, die sich in der 24stündigen Harnmenge vorfindet, scheint bei verschiedenen Individuen ziemlich stark zu schwanken. Bei einigermaßen gleichbleibender Ernährungsweise, wie dies gegenwärtig bei der wenig Abwechselung bietenden, an Kohlenhydrat reichen, aber an Fett und Eiweiß armen „Kriegskost" der Fall ist, kann es vorkommen, daß eine Person eine für längere Zeit ziemlich konstant bleibende Menge Ameisensäure mit dem Urin ausscheidet. So schwankte bei einer erwachsenen männlichen Person der Ameisensäuregehalt ihres Harnes, der von Zeit zu Zeit bestimmt wurde, während eines halben Jahres innerhalb verhältnismäßig kleiner Grenzen. Im Harn von zweimal 24 Stunden fanden sich 0,49 bis 0,64 g, also durchschnittlich 0,562 g Ameisensäure vor; somit betrug die Ausscheidung für einen Tag etwa 0,28 g Ameisensäure.

2. Zu den Stoffen, die im menschlichen Organismus, wenigstens zum Teil, in Ameisensäure übergehen, und die daher eine starke Vermehrung des Ameisensäuregehaltes des Harns verursachen können, gehört in erster Linie der Methylalkohol. Eine erwachsene männliche Person, die im Verlaufe von acht Tagen 80 g reinen Methylalkohol in stark verdünnter Lösung eingenommen hatte, hat während dieser Zeit 5,2 g Ameisensäure mehr ausgeschieden als unter normalen Verhältnissen. Diese Menge Ameisensäure entspricht ungefähr 5% des eingenommenen Methylalkohols, die, nach vorausgegangener Oxydation, in Form von Ameisensäure mit dem Harn zur Ausscheidung gelangt sind. Die größte Menge der Ameisensäure wurde erst am dritten und vierten Tage nach der Einnahme des Methylalkohols mit dem Harn ausgeschieden. — In toxikologischer Hinsicht ist beachtenswert, daß der qualitativ geführte Nachweis der Ameisensäure in einem Harne, bei einer vermuteten Methylalkoholvergiftung, nicht

schon genügt, um auf eine derartige Vergiftung schließen zu können. In solchen Fällen ist eine quantitative Bestimmung der Ameisensäure des Harns unbedingt erforderlich. Wenn schon nach Einnahme durchaus harmloser Mengen von Methylalkohol, z. B. von 30 g auf zwei Tage verteilt, der Ameisensäuregehalt des Harns stark vermehrt ist, wird dies erst recht der Fall sein, wenn es sich um eine akute Methylalkoholvergiftung mit tödlichem Ausgange handelt. In einem solchen Falle wird ein sehr hoher Ameisensäuregehalt des Harns der betreffenden vergifteten Person von 1 g und mehr Ameisensäure auf die 24stündige Harnmenge bezogen, selbstverständlich in Verbindung mit anderen Befunden, die Annahme einer Methylalkoholvergiftung in hohem Grade stützen. — Bemerkenswert ist die aufgefundene Tatsache, daß sich nach Einnahme von Methylalkohol niemals Formaldehyd im Harn nachweisen ließ, wohl aber einmal eine Spur von unverändert ausgeschiedenem Methylalkohol.

3. Ameisensäure, in Form ihres Natriumsalzes in den Magen eingeführt, wird im menschlichen Körper nur zum Teil verbrannt; bei Einnahme von 20 g ameisensaurem Natrium im Verlaufe von zwei Tagen fanden sich 18% des eingenommenen Formiates im Harne der Versuchsperson vor.

4. Hexamethylentetramin — Urotropin — innerlich dargereicht, bewirkte bei einer erwachsenen männlichen Person keine vermehrte Ameisensäureausscheidung. Als an vier aufeinanderfolgenden Tagen je 2,5 g, im ganzen also 10 g Hexamethylentetramin, eingenommen wurden, war der Ameisensäuregehalt des Harns der Versuchsperson nicht nur nicht vergrößert, sondern nicht unwesentlich erniedrigt. Das Destillat des mit Phosphorsäure stark angesäuert gewesenen Harns enthielt reichlich Formaldehyd. Höchstwahrscheinlich geht Hexamethylentetramin auch als solches in den Harn über. — Die gemachte Beobachtung spricht gegen die Anschauung verschiedener Autoren, daß die Bildung der Ameisensäure im Tierkörper aus Traubenzucker, Glycerin u. a. über den Formaldehyd gehe. Wenn diese Annahme für den Methylalkohol richtig wäre, dann hätte nach Einnahme dieses Alkohols Formaldehyd, der sich gegen Oxydation im menschlichen Körper relativ beständig erwiesen hat, wenigstens in Spuren im Harn der betreffenden Person auftreten müssen, was aber bei meinen Versuchen nicht der Fall war.

5. Milchsäure, als Natriumsalz per os eingeführt, gehört nicht zu den typischen Ameisensäurebildnern im menschlichen Organismus, denn, als selbst 50 g milchsaures Natrium im Laufe von zwei Tagen eingenommen wurden, war die normale Ameisensäureausscheidung durch den Harn nur ganz unwesentlich, und zwar nicht immer, vermehrt.

6. Per os eingeführter Traubenzucker gehört, nach den Versuchsergebnissen an zwei erwachsenen Personen, nicht zu den Stoffen, die beim Menschen den Ameisensäuregehalt des Harns beeinflussen können. Obgleich die eine Person innerhalb von

drei Tagen 300 g und die andere sogar an einem Tage 150 g reinen Traubenzucker neben der üblichen Nahrung eingenommen hatte, war der Ameisensäuregehalt des Harns bei beiden Personen an den Versuchstagen und einem Nachtage nicht gesteigert. Dieses Ergebnis entspricht ganz der von Pohl ausgesprochenen Anschauung, daß die Kohlenhydrate, Fette und Eiweißstoffe der Nahrung im menschlichen Körper keine Bildung und demnach auch keine gesteigerte Ausscheidung der Ameisensäure durch den Harn hervorrufen können. Andererseits steht es im Widerspruche mit den Angaben von H. D. Dakin, Janney und Wakemann[1]), daß per os oder intravenös eingeführte Glykose sowie andere Kohlenhydrate die Ausfuhr der Ameisensäure stark vermehren. Sehr erheblich ist diese Vermehrung an ausgeschiedener Ameisensäure, wenigstens beim Menschen, allem Anscheine, nicht gewesen, denn sie hat manchmal für 24 Stunden nur 35 mg betragen. Die genannten Autoren haben dieses Empfinden wohl selbst gehabt, denn sie schreiben: „These effects (nämlich Vermehrung der Ameisensäureausscheidung nach reichlicher Zufuhr von Kohlenhydraten) are seen more clearly in the experiments on dogs." Eine solch geringe Steigerung der Ameisensäureausfuhr von 35—50 mg Säure, bezogen auf den 24-Stunden-Harn, liegt aber, meiner Ansicht nach, noch innerhalb der Schwankungen der normalen Ameisensäureausscheidung, wie solche auch bei gleichbleibender Ernährungsweise eines Menschen immer vorkommen können.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Ueber den Wirkungswert von Digitalisblättern der ein- und zweijährigen Pflanze.

Von G. Joachimoglu.

Nach den Vorschriften des internationalen Uebereinkommens vom 29. November 1906, betreffend die einheitliche Gestaltung der Vorschriften über starkwirkende Arzneimittel, sind in der Therapie ausschließlich Digitalisblätter der zweijährigen, blühenden Pflanze zu verwenden. Diese Vorschrift findet sich in den Arzneibüchern aller Kulturstaaten, und einige schreiben auch noch vor, daß die Blätter nicht von der kultivierten, sondern von der wildwachsenden Pflanze zu nehmen sind. Das ist z. B. in den Arzneibüchern Deutschlands, Frankreichs und der Schweiz der Fall. Man könnte vielleicht annehmen, daß die erste Vorschrift bezüglich der Verwendung der

[1]) The Journ. of Biological Chemistry Bd. 14. 351 (1913).

Blätter der blühenden Pflanze gemacht worden ist, um Verwechslungen mit ähnlichen Pflanzen zu vermeiden. Ob für Withering, der bereits die blühende Pflanze vorschreibt, ein derartiger Gesichtspunkt maßgebend war, ist nicht wahrscheinlich, denn er schreibt, in seiner Abhandlung, wo eine eingehende Beschreibung der Pflanze gegeben wird, folgendes[1]):

„..... und diese Beschreibung soll hoffentlich jedermann in Stand setzen, diese Pflanze von allen anderen zu unterscheiden; die Blätter dürfen ohnehin nicht eher[2]) zum Gebrauch gesammelt werden, als bis die Pflanze in der Blüte steht."

Withering scheint vielmehr die blühende Pflanze empfohlen zu haben, weil er annahm, daß die in der Blüte der Pflanze gesammelten Blätter eine gleichmäßige Wirksamkeit aufweisen. Er schreibt nämlich weiter, daß die Kunde, daß jemand von einer Brustwassersucht durch die Digitaliswurzel geheilt worden war, ihn veranlaßte, die Wurzel der zweijährigen Pflanze vorzuziehen. Diese Medikation erwies sich aber als unzuverlässig, und so wandte Withering wieder die Blätter der zweijährigen Pflanze, welche er schon früher benutzt hatte, an.

Gegen die Berechtigung dieser Vorschrift sind von verschiedenen Autoren Einwendungen gemacht worden, die aber offenbar von den Arzneibuch-Kommissionen nicht berücksichtigt worden sind, denn wir finden sie, wie gesagt, auch heute noch in allen Arzneibüchern. Sie haben sich dort von Auflage zu Auflage vererbt, obwohl gar kein Beweis vorlag, daß die kultivierten Blätter oder die Blätter der einjährigen Pflanze weniger oder ungleichmäßiger wirksam sind als die Blätter der wildwachsenden bzw. zweijährigen Pflanze. Henkel[3]) schreibt in einer Anmerkung folgendes: „Obgleich allgemein angenommen wird, daß in Gärten gezogene Digitalis schwächer als wildwachsende wirke, so scheint diese Annahme keine allgemeine Geltung zu verdienen, wie überhaupt diese Pflanze oft von dem geeignetsten Standort gesammelt, sehr verschiedene Wirkung zeigt." Auch Möller[4]) äußert sich bezüglich der Vorschriften der Pharmakopöen skeptisch und sagt ausdrücklich, daß sie sich zum Teil nicht auf exakte Untersuchungen stützen. Schroff[5]) sagt: „Ohne in Abrede stellen zu wollen, daß die von wildwachsenden Pflanzen gewonnenen Blätter, wenn sie mit aller Sorgfalt gesammelt, getrocknet und aufbewahrt werden, den Vorzug verdienen vor denen, die von kultivierten Pflanzen herrühren; kann ich doch die Bemerkung nicht unterdrücken, daß unter gewissen Verhältnissen die letzteren von einer so guten Beschaffenheit sind, daß sie allen an sie gestellten Anforderungen

---

[1]) W. Withering, Abhandlung vom roten Fingerhut; aus dem Englischen von F. C. Michaelis, Leipzig 1786, S. XVI.

[2]) Im Original nicht gesperrt.

[3]) Henkel, Handbuch der Pharmacognosie, Tübingen 1867, S. 253.

[4]) G. Möller, Lehrbuch der Pharmakognosie, Wien 1889, S. 65.

[5]) C. Schroff, Lehrbuch der Pharmakognosie, Wien 1853, S. 302.

entsprechen." Ganz anders urteilt Flückiger[1]): „Die volle Wirkung äußern die Blätter nur dann, wenn sie von wildwachsenden blühenden Pflanzen stammen. Vor dieser Zeit, also im Mai bis Juni, oder im Spätjahre, nach der Blüte gesammelte Blätter erweisen sich weniger wirksam; ganz verwerflich erscheinen die Blätter, welche die Pflanze im ersten Jahre treibt." Aehnlich äußert sich Baillon[2]) „..... ses feuilles ..... doivent être recueillies pendant la deuxieme periode de végétation de la plante, au moment où elle va fleurir. C'est alors qu'elles sont, paraît-il, le plus riches en digitaline alcaloide[3]) cristallisable, et en autres principes moins connus."

Es ist klar, daß eine Entscheidung der vorliegenden Frage nur durch eine vergleichende Wertbestimmung der Digitalisblätter möglich ist.

Zum ersten Male hat wohl Keller[4]) eine Wertbestimmung von Digitalisblättern verschiedener Herkunft unternommen und durch Bestimmung des Digitoxins auf chemischem Wege gefunden, daß die verschiedenen Digitalissorten starke Abweichungen zeigen. Es hat sich später gezeigt, daß die Bestimmung des Digitoxins für die therapeutische Wirksamkeit der Blätter nicht maßgebend ist, weil diese Methode die anderen Digitalisglykoside unberücksichtigt läßt und eine Bestimmung der Gesamtglykoside auf chemischem Wege zur Zeit nicht ausführbar ist. Man ist dann zu pharmakologischen Methoden übergegangen und hat durch Prüfung der Extrakte, welche auf verschiedenem Wege gewonnen waren, im Tierversuch eine Wertbestimmung der Digitalisdroge versucht. Ziegenbein[5]) hat mit pharmakologischen Methoden gezeigt, daß einzelne Pflanzenindividuen und Rassen hinsichtlich ihres Wirkungswertes Verschiedenheiten von 100—200% und mehr zeigen. Speziell hat Straub[6]) bei vergleichenden Untersuchungen der Blätter ein- und zweijähriger Digitalispflanzen gefunden, daß auch die Blätter der einjährigen Digitalispflanze den der zweijährigen keineswegs nachstehen und schließt aus seinen Untersuchungen, daß keine Veranlassung besteht, ausschließlich die Blätter der zweijährigen Pflanze zu verwenden.

Wir haben uns schon im Jahre 1915 auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Thoms mit dieser Frage beschäftigt. Herr Geheimrat Thoms übersandte dem Institut im September 1915 neun Proben von selbstkultivierten Digitalisblättern. Es handelte

[1]) Pharmakognosie des Pflanzenreichs. 3. Aufl., Berlin 1891, S. 671.

[2]) H. Baillon, Traité de Botanique médicale, Paris 1884, S. 1227.

[3]) Es ist verwunderlich, daß im Jahre 1884 ein Autor das Digitalin zu den Alkaloiden rechnet.

[4]) Keller, Schweizerische Wochenschrift für Chemie und Pharmacie 1897, No. 26; zit. nach A. Fränkel, Therapie der Gegenwart, März 1902.

[5]) H. Ziegenbein, Wertbestimmung der Digitalisblätter. Arch. d. Pharm. Bd. 240, S. 454, 1902.

[6]) W. Straub, Ueber Digitaliskultur. Arch. d. Pharm. Bd. 255, S. 198. 1917 und Bd. 256, S. 197. 1918.

sich um aus verschiedenen Gegenden Deutschlands stammenden Digitalissamen, der im Garten des Pharmazeutischen Instituts zur Aussaat gelangte. Anfang Mai wurden die im August des vergangenen Jahres zur Aussaat gelangten und im Mistbeet während des Winters kultivierten Digitalispflanzen in freies Gartenland eingesetzt und zwar von den gut entwickelten Pflanzen je zehn Stück. Die Pflanzen bildeten an einem halbschattigen Orte kräftige Rosetten aus, ohne daß sie zur Blüte kamen. Zur Wertbestimmung gelangten die Blätter der grundständigen Rosetten der Digitalispflanzen, welche sorgfältig getrocknet wurden. Um festzustellen, ob durch Abtöten der Fermente eine längere Konservierung der wirksamen Digitalisglykoside möglich ist, wurde außerdem noch eine Trocknung der Blätter derart bewirkt, daß die Blätter nach dem Abpflücken schnell auf 60° erhitzt, bei dieser Temperatur eine Stunde lang verblieben und sodann an einem luftigen sonnenfreien Orte nachgetrocknet wurden. Die lufttrockenen Blätter blieben dann einige Wochen im Exsikkator, worauf ihr Feuchtigkeitsgehalt auf 5—7% sank. In diesem Zustande erhielten wir nun 18 Proben, von denen je zwei immer derselben Herkunft waren, nur mit dem Unterschiede, daß die eine Probe Blätter nur an der Luft, die andere nach dem Erhitzen auf 60° getrocknet wurde. Ueber den Feuchtigkeits- und Aschengehalt der untersuchten Blätter gibt folgende Tabelle Auskunft, welche wir ebenfalls Herrn Geheimrat Thoms verdanken.

Tabelle No. 1.

Digitalisblätter.

No.	Herkunft	Feuchtigkeit	Aschengehalt (bezogen auf die exsikkatortrockene Substanz)
1	Caldern	7,03%	13,85%
2	Odenwald	8,59%	12,70%
3	Saarbrücken	5,77%	—
4	Württ. Schwarzwald	6,68%	13,82%
5	Erzgebirge	5,73%	12,58%
6	Eifel	5,27%	13,08%
7	Harz	7,64%	10,29%
8	Süchteln	5,36%	12,90%
9	Odenwald-Hirschhorn	5,13%	13,24%

Bei der Wertbestimmung der Digitalisblätter sind zwei Umstände sehr wichtig. Einmal das Extraktionsverfahren, welches also bezweckt, möglichst alle wirksamen Substanzen aus den Blättern zu extrahieren, und zweitens die Methodik des Tierversuchs. Bei diesen und späteren Untersuchungen zeigte sich, daß von allen Extraktionsverfahren die lange, mindestens zehn- bis zwölfstündige Extraktion im Soxhlet mit absolutem Alkohol, die größten Mengen an wirksamen Glykosiden aus den Blättern extrahiert[1]).

[1]) Vergl. A. Heffter, Berl. Klin. Wchschr. 54. Jg., No. 28, S. 669. 1917; Joachimoglu, Berichte der Deutschen Pharm. Ges. Jg. 39, Heft 2, S. 170, 1919; W. Straub, Arch. d. Pharm. Bd. 256, S. 198, 1918.

Nach diesen Verfahren mußten demnach die Blätter extrahiert werden; 2,5 g Blätter wurden mit 100 ccm absolutem Alkohol 10 Stunden lang im Soxhlet extrahiert. Was nun die Methodik beim Tierversuch anbelangt, so wurde folgendermaßen verfahren: Es kamen ausschließlich männliche Landfrösche mit einem Gewicht von 28—33 g zur Verwendung. Das durch die Soxhletextraktion gewonnene Extrakt wurde bei 60° eingedampft und entsprechend in Alkohol aufgenommen, so daß eine Lösung mit 25% Alkohol resultierte. Die Injektion geschah in den Brustlymphsack. Nach einer Stunde wurden die Tiere aufgebunden, das Herz freigelegt und der Zustand desselben notiert. Diejenige Dosis, welche bei Injektion von sechs Tieren, bei mindestens fünf derselben innerhalb einer Stunde, systolischen Stillstand hervorrief, wurde als Grenzdosis betrachtet und die betreffende Extraktmenge als eine Froscheinheit in Rechnung gesetzt. Wir konnten uns später überzeugen, daß das sogenannte zeitlose Verfahren, bei dem also bestimmt wird, welche Menge innerhalb 24 Stunden tödlich wirkt, zuverlässigere Resultate gibt als diese Einstundenmethode. Trotzdem behalten diese Untersuchungen ihren Wert, denn es handelt sich nicht um Feststellung absoluter Werte, sondern um Vergleich der verschiedenen Blättersorten der ein- und zweijährigen Pflanze, der zulässig ist, weil, wie weiter unten noch näher ausgeführt wird, die Untersuchung der Blätter der zweijährigen Pflanze im nächsten Jahre nach demselben Verfahren vorgenommen wurde.

Ich gebe zunächst in den Tabellen No. 2—10 die Protokolle der Untersuchung der normalen Blätter des Jahres 1915 und in den weiteren Tabellen No. 11—13 die von drei Blättersorten, welche auf 60° erhitzt worden waren. Das Gesamtresultat ist in Tabelle A wiedergegeben.

Tabelle No. 2.

Folia Digitalis No. I. Caldern.

Auswertung am 1. Oktober 1915.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	34	0,2	0,01	10^{10}	Syst. Stillstand	
2	34	0,2	0,01	10^{10}	,,	
3	30	0,2	0,01	10^{10}	,,	
4	33	0,2	0,01	10^{10}	,,	5+ 1−
5	31	0,2	0,01	10^{10}	Perist. Bewegungen des Ventrikels	
6	30	0,2	0,01	10^{10}	,,	
1	30	0,15	0,0075	11^{30}	Systol. Stillstand	
2	34	0,15	0,0075	11^{30}	Ventrikel schlägt	
3	32	0,15	0,0075	11^{30}	,,	2+ 4−
4	33	0,15	0,0075	11^{30}	,,	
5	34	0,15	0,0075	11^{30}	Systol. Stillstand	
6	33	0,15	0,0075	11^{30}	Ventrikel schlägt	

Gesamtresultat: In 0,2 ccm des Extraktes ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 100 Einheiten.

Tabelle No. 3.

Folia Digitalis No. II. Odenwald.

Auswertung am 6. Oktober 1915. Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	33	0.2	0.01	9^{55}	Herz schlägt	
2	34	0,2	0,01	9^{55}	,,	
3	31	0,2	0,01	9^{55}	Systol. Stillstand	4+ 2−
4	30	0,2	0,01	9^{55}	,,	
5	33	0,2	0,01	9^{55}	,,	
6	32	0,2	0,01	9^{55}	,,	
1	32	0,15	0,075	11^{20}	Herz schlägt	
2	34	0,15	0,075	11^{20}	,,	
3	31	0,15	0,075	11^{20}	,,	1+ 5−
4	34	0,15	0,075	11^{20}	,,	
5	28	0,15	0,075	11^{20}	Systol. Stillstand	
6	33	0,15	0,075	11^{20}	Herz schlägt	
1	31	0,2	0,01	4^{05}	Herz schlägt	
2	32	0,2	0,01	4^{05}	,,	
3	32	0,2	0,01	4^{05}	Systol. Stillstand	3+ 3
4	33	0,2	0,01	4^{05}	,,	
5	30	0,2	0,01	4^{05}	Herz schlägt	
6	28	0,2	0,01	4^{05}	Systol. Stillstand	
1	30	0.25	0.0125	12^{50}	Systol. Stillstand	
2	31	0,25	0,0125	12^{50}	,,	
3	31	0,25	0,0125	12^{50}	,,	
4	31	0.25	0.0125	12^{50}	Perist. Bewegungen des Ventrikels	5− 1−
5	29	0,25	0.0125	12^{50}	Systol. Stillstand	
6	31	0,25	0,0125	12^{50}	,,	

Gesamtresultat: In 0.25 ccm des Extraktes ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm = 1 g Folia Digitalis 80 Einheiten.

Tabelle No. 4.

Folia Digitalis No. III. Saarbrücken.

Auswertung am 6. Oktober 1915. Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0,2	0,01	2^{40}	Systol. Stillstand	
2	30	0,2	0,01	2^{40}	,,	
3	30	0,2	0,01	2^{40}	Herz schlägt	3+ 3−
4	32	0,2	0,01	2^{40}	Systol. Stillstand	
5	30	0,2	0,01	2^{40}	Herz schlägt	
6	31	0,2	0,01	2^{40}	,,	
1	34	0,25	0,0125	3^{55}	Systol. Stillstand	
2	30	0,25	0,0125	3^{55}	,,	
3	32	0,25	0,0125	3^{55}	,,	5+ 1
4	30	0,25	0,0125	3^{55}	,,	
5	32	0,25	0,0125	3^{55}	Herz schlägt	
6	32	0,25	0,0125	3^{55}	Systol. Stillstand	

Gesamtresultat: In 0,25 ccm des Extraktes ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm = 1 g Folia Digitalis 80 Einheiten.

Tabelle No. 5.

Folia Digitalis No. IV. Württembergischer Schwarzwald.

Auswertung am 7. Oktober 1915.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0,2	0,01	10^{30}	Herz schlägt	
2	31	0,2	0,01	10^{30}	,,	
3	31	0,2	0,01	10^{30}	Systol. Stillstand	2+ 4−
4	34	0,2	0,01	10^{30}	Herz schlägt	
5	34	0,2	0,01	10^{30}	Systol. Stillstand	
6	30	0,2	0,01	10^{30}	Herz schlägt	
1	29	0,25	0,0125	11^{50}	Systol. Stillstand	
2	33	0,25	0,0125	11^{50}	,,	
3	34	0,25	0,0125	11^{50}	,,	
4	34	0,25	0,0125	11^{50}	Perist. Bewegungen des Ventrikels	5+ 1−
5	30	0,25	0,0125	11^{50}	Systol. Stillstand	
6	32	0,25	0,0125	11^{50}	,,	

Gesamtresultat: In 0,25 ccm des Extraktes ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm = 1 g Folia Digitalis 80 Einheiten.

Tabelle No. 6.

Folia Digitalis No. V. Erzgebirge.

Auswertung am 7. Oktober 1915.
Temperatur 17° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	34	0,2	0,01	3^{05}	Herz schlägt	
2	34	0,2	0,01	3^{05}	,,	
3	34	0,2	0,01	3^{05}	Systol. Stillstand	2+ 4−
4	32	0,2	0,01	3^{05}	,,	
5	31	0,2	0,01	3^{05}	Herz schlägt	
6	32	0,2	0,01	3^{05}	,,	
1	30	0,25	0,0125	4^{15}	Systol. Stillstand	
2	30	0,25	0,0125	4^{15}	,,	
3	30	0,25	0,0125	4^{15}	Herz schlägt	3+ 3−
4	33	0,25	0,0125	4^{15}	,,	
5	33	0,25	0,0125	4^{15}	Systol. Stillstand	
6	32	0,25	0,0125	4^{15}	Herz schlägt	
1	34	0,3	0,015	9^{30}	Systol. Stillstand	
2	33	0,3	0,015	9^{30}	Herz schlägt	
3	32	0,3	0,015	9^{30}	Systol. Stillstand	5+ 1−
4	30	0,3	0,015	9^{30}	,,	
5	31	0,3	0,015	9^{30}	,,	
6	33	0,3	0,015	9^{30}	,,	

Gesamtresultat: In 0,3 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 66,6 Einheiten.

Tabelle No. 7.

Folia Digitalis No. VI. Eifel.

Auswertung am 8. Oktober 1915.
Temperatur 17° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0,25	0,0125	10^{50}	Systol. Stillstand	
2	34	0,25	0,0125	10^{50}	„	
3	31	0,25	0,0125	10^{50}	Herz schlägt	3+ 3−
4	33	0,25	0,0125	10^{50}	„	
5	32	0,25	0,0125	10^{50}	Systol. Stillstand	
6	31	0,25	0,0125	10^{50}	Herz schlägt	
1	34	0,3	0,015	2^{40}	Systol. Stillstand	
2	32	0,3	0,015	2^{40}	„	
3	33	0,3	0,015	2^{40}	„	6+ 0−
4	30	0,3	0,015	2^{40}	„	
5	31	0,3	0,015	2^{40}	„	
6	32	0,3	0,015	2^{40}	„	

Gesamtresultat: In 0.3 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm = 1 g Folia Digitalis 66,6 Einheiten.

Tabelle No. 8.

Folia Digitalis No. VII. Harz.

Auswertung am 12. Oktober 1915.
Temperatur 16,5° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,2	0,01	11^{20}	Systol. Stillstand	
2	32	0,2	0,01	11^{20}	„	
3	33	0,2	0,01	11^{20}	„	6+ 0−
4	30	0,2	0,01	11^{20}	„	
5	30	0,2	0,01	11^{20}	„	
6	31	0,2	0,01	11^{20}	„	
1	31	0,15	0,0075	2^{20}	Herz schlägt	
2	30	0,15	0,0075	2^{20}	„	
3	32	0,15	0,0075	2^{20}	„	
4	31	0,15	0,0075	2^{20}	Systol. Stillstand	1+ 5−
5	32	0,15	0,0075	2^{20}	Herz schlägt	
6	31	0,15	0,0075	2^{20}	„	

Gesamtresultat: In 0,2 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 100 Einheiten.

Tabelle No. 9.

Folia Digitalis No. VIII. Süchteln.

Auswertung am 14. Oktober 1915.
Temperatur 16° C.

Frosch-nummer	Frosch-gewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,2	0,01	9^{30}	Systol. Stillstand	
2	30	0,2	0,01	9^{30}	„	
3	32	0,2	0,01	9^{30}	Herz schlägt	3+ 3−
4	31	0,2	0,01	9^{30}	Systol. Stillstand	
5	30	0,2	0,01	9^{30}	Herz schlägt	
6	33	0,2	0,01	9^{30}	„	
1	30	0,25	0,0125	11^{05}	Systol. Stillstand	
2	33	0,25	0,0125	11^{05}	„	
3	34	0,25	0,0125	11^{05}	„	
4	30	0,25	0,0125	11^{05}	Ventrikel schlägt	5+ 1−
5	32	0,25	0,0125	11^{05}	Systol. Stillstand	
6	34	0,25	0,0125	11^{05}	„	

Gesamtresultat: In 0,25 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 80 Einheiten.

Tabelle No. 10.

Folia Digitalis No. IX. Odenwald-Hirschhorn.

Auswertung am 14. Oktober 1915.
Temperatur 17° C.

Frosch-nummer	Frosch-gewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0,2	0,01	2^{55}	Herz schlägt	
2	31	0,2	0,01	2^{55}	„	
3	30	0,2	0,01	2^{55}	„	
4	32	0,2	0,01	2^{55}	Systol. Stillstand	1+ 5−
5	31	0,2	0,01	2^{55}	Herz schlägt	
6	33	0,2	0,01	2^{55}	„	
1	32	0,25	0,0125	4^{30}	Systol. Stillstand	
2	30	0,25	0,0125	4^{30}	„	
3	34	0,25	0,0125	4^{30}	Herz schlägt	
4	30	0,25	0,0125	4^{30}	Systol. Stillstand	3+ 3−
5	30	0,25	0,0125	4^{30}	Herz schlägt	
6	30	0,25	0,0125	4^{30}	„	
1	31	0,3	0,015	9^{35}	Systol. Stillstand	
2	30	0,3	0,015	9^{35}	„	
3	30	0,3	0,015	9^{35}	„	
4	30	0,3	0,015	9^{35}	Herz schlägt	5+ 1−
5	30	0,3	0,015	9^{35}	Systol. Stillstand	
6	30	0,3	0,015	9^{35}	„	

Gesamtresultat: In 0,3 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 66,6 Einheiten.

Tabelle No. 11.

Folia Digitalis No. I. Caldern.

Auf 60° C. erhitzt.

Auswertung am 19. Oktober 1915.

Temperatur 16,5° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0,2	0,01	12^{05}	Systol. Stillstand	
2	31	0,2	0,01	12^{05}	,,	
3	30	0,2	0,01	12^{05}	,,	
4	32	0,2	0,01	12^{05}	,,	5+ 1−
5	30	0,2	0,01	12^{05}	Sehr schwache Pulsation d. Ventr.	
6	30	0,2	0,01	12^{05}	Systol. Stillstand	
1	30	0,15	0,0075	2^{15}	Systol. Stillstand	
2	30	0,15	0,0075	2^{15}	,,	
3	30	0,15	0,0075	2^{15}	Herz schlägt	3+ 3−
4	30	0,15	0,0075	2^{15}	,,	
5	32	0,15	0,0075	2^{15}	Systol. Stillstand	
6	31	0,15	0,0075	2^{15}	Herz schlägt	

Gesamtresultat: In 0,2 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 100 Einheiten.

Tabelle No. 12.

Folia Digitalis No. V. Erzgebirge.

Auf 60° C. erhitzt.

Auswertung am 19. Oktober 1915.

Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	33	0,25	0,0125	3^{25}	Systol. Stillstand	
2	32	0,25	0,0125	3^{25}	Herz schlägt	
3	31	0,25	0,0125	3^{25}	Systol. Stillstand	2+ 4−
4	34	0,25	0,0125	3^{25}	Herz schlägt	
5	32	0,25	0,0125	3^{25}	Systol. Stillstand	
6	34	0,25	0,0125	3^{25}	,,	
1	33	0,3	0,015	10^{50}	Systol. Stillstand	
2	32	0,3	0,015	10^{50}	,,	
3	34	0,3	0,015	10^{50}	Herz schlägt	
4	33	0,3	0,015	10^{50}	Systol. Stillstand	5+ 1−
5	33	0,3	0,015	10^{50}	,,	
6	30	0,3	0,015	10^{50}	,,	

Gesamtresultat: In 0,3 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 66,6 Einheiten.

Tabelle No. 13.

Folia Digitalis No. VI. Eifel.

Auf 60° C. erhitzt.

Auswertung am 21. Oktober 1915.

Temperatur 16.5° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	31	0,25	0,0125	11^{45}	Systol. Stillstand	
2	30	0,25	0,0125	11^{45}	,,	
3	33	0,25	0,0125	11^{45}	,,	
4	33	0,25	0,0125	11^{45}	Herz schlägt	4+ 2−
5	32	0,25	0,0125	11^{45}	Systol. Stillstand	
6	33	0,25	0,0125	11^{45}	Herz schlägt	

Gesamtresultat: In 0,3 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 66,6 Einheiten.

Tabelle A.

1 g	Folia Digitalis	No.	I	Caldern	enth.	100	Einh.
1 g	,, ,, ...	No.	II	Odenwald	..	80	..
1 g	,, ,, ...	No.	III	Saarbrücken ...	..	80	..
1 g	,, ,, ...	No.	IV	Württ. Schwarzwald	..	80	..
1 g	,, ,, ...	No.	V	Erzgebirge	..	66,6	..
1 g	,, ,, ...	No.	VI	Eifel	..	66,6	..
1 g	.. ..	No.	VII	Harz	..	100	..
1 g	.. ..	No.	VIII	Süchteln	..	80	..
1 g	,, ,, ...	No.	IX	Odenwald-Hirschhorn ...	..	66,6	,,
1 g	Folia Digitalis (auf 60° C. erhitzt)	No.	I	Caldern	..	100	..
1 g	.. ..	No.	V	Erzgebirge	..	66,6	..
1 g	.. ..	No.	VI	Eifel	..	66,6	..

Die Tabelle A zeigt, daß die untersuchten Digitalissorten, obwohl sie am gleichen Ort gewachsen sind, Unterschiede in ihrer Wirksamkeit zeigen. Wir haben demnach anzunehmen, daß bei den verschiedenen Digitalissorten in bezug auf ihre Wirksamkeit Rasseneigenschaften von Bedeutung sind. Was die Frage anbelangt, ob die auf 60° erhitzten Blätter an Wirksamkeit eingebüßt haben, so sehen wir, daß zwischen den auf gewöhnlichem Wege und den

bei der Trocknung auf 60° erhitzten Blättern kein Unterschied festzustellen ist.

Bekanntlich hat das amerikanische Arzneibuch[1]) eine pharmakologische Auswertung der Digitaliskörper vorgeschrieben. Es wird auch bei diesem Verfahren bestimmt, welche Dosis der Digitalisblätter innerhalb einer Stunde systolischen Stillstand hervorruft. Die Extraktion der Digitalisblätter wird mittels Perkolation mit 70%igem Alkohol vorgenommen. Die gewonnene Tinktur wird auf dem Wasserbade eingedampft und entsprechend mit 0,7%iger Kochsalzlösung verdünnt, so daß der Alkoholgehalt, der zu injizierenden Flüssigkeit 20% Alkohol nicht übersteigt. Die Dosis, welche innerhalb einer Stunde systolischen Stillstand hervorruft, muß mindestens 0,0006 g Digitalisblätter, entsprechend 0,006 ccm Digitalistinktur, betragen. Nimmt man an, daß unsere Frösche die gleiche Empfindlichkeit zeigen, wie die in Amerika zu diesen Zwecken benutzten, so entspricht eine Froscheinheit (mittleres Gewicht der Frösche 30 g) 0,016 g Digitalisblätter. Demnach verlangt das amerikanische Arzneibuch pro Gramm Folia Digitalis 63,8 Froscheinheiten. Dieser Forderung entsprechen alle von uns untersuchten Digitalisblätter.

Um die Empfindlichkeit der Frösche zu bestimmen und um die bei der Auswertung dieser Blätter gefundenen Werte mit später zu ermittelnden vergleichen zu können, haben wir noch die Dosis Digitoxin bestimmt, welche innerhalb einer Stunde systolischen Stillstand hervorruft. Es wurde eine Lösung von Digitoxin (Merck) 1 : 1000 in 25% Alkohol benutzt. Wie Tabelle 14 zeigt, entspricht eine Froscheinheit 0,4 mg Digitoxin. Tabelle 15 zeigt, daß die im nächsten Jahr vorgenommene Prüfung dieselbe Zahl ergibt, demnach sind Schwankungen in der Empfindlichkeit der Frösche bei gleichen Versuchsbedingungen nicht festzustellen.

Wir haben später die Dosis letalis des Digitoxins bestimmt. Sie beträgt für einen 30 g schweren Landfrosch 0,1125 mg Digitoxin, entsprechend 0,00375 mg pro Gramm Frosch. Diese Zahl kommt der von Straub[2]) ermittelten sehr nahe, denn dieser Forscher hatte gefunden, daß die Dosis letalis 0,00365 mg pro Gramm Frosch entspricht.

Die Digitalispflanzen wurden im Garten des Pharmazeutischen Instituts weiter kultiviert, und wir haben im nächsten Jahr Blätter der nunmehr blühenden Pflanze zur Untersuchung bekommen. Ein Vergleich dieser Blätter mit den Blättern des vorigen Jahres ist naturgemäß nur bei gleichbleibender Empfindlichkeit des Tiermaterials zulässig. Das Resultat der Untersuchung der Blätter der blühenden Pflanze ist aus den Tabellen No. 16—23 ersichtlich. Vgl. auch Tabelle B.

---

[1]) 9. Aufl. 1916.

[2]) W. Straub. Ueber Messung der Resorbierbarkeit von Digitalisglykosiden. Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie Bd. 80, S. 74, 1917.

Tabelle No. 14.
Digitoxin (Merck).
Lösung 1:1000 in 25%igem Alkohol frisch hergestellt.
Auswertung am 1. Oktober 1915. Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm der Lösung	Dosis in mg Digitoxin	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	33	0,3	0,3	11^{25}	Herz schlägt	
2	36	0,3	0,3	11^{25}	,,	
3	30	0,3	0,3	11^{25}	,,	2+ 4−
4	30	0,3	0,3	11^{25}	,,	
5	32	0,3	0,3	11^{25}	Tot	
6	30	0,3	0,3	11^{25}	,,	
1	34	0,5	0,25	3^{05}	Herz schlägt	
2	34	0,5	0,25	3^{05}	,,	0+ 3−
3	32	0,5	0,25	3^{05}	,,	
4	34	0,5	0,5	9^{40}	Systol. Stillstand	
5	32	0,5	0,5	9^{40}	,,	3+ 0−
6	35	0,5	0,5	9^{40}	,,	
1	34	0,4	0,4	11^{35}	Systol. Stillstand	
2	33	0,4	0,4	11^{35}	,,	
3	32	0,4	0,4	11^{35}	Herz schlägt	
4	31	0,4	0,4	11^{35}	Systol. Stillstand	5+ 1−
5	30	0,4	0,4	11^{35}	,,	
6	28	0,4	0,4	11^{35}	,,	
1	30	0,35	0,35	3^{45}	Herz schlägt	
2	32	0,35	0,35	3^{45}	,,	
3	30	0,35	0,35	3^{45}	,,	
4	31	0,35	0,35	3^{45}	Systol. Stillstand	1+ 5−
5	32	0,35	0,35	3^{45}	Herz schlägt	
6	30	0,35	0,35	3^{45}	,,	

1 Froscheinheit = 0,4 mg Digitoxin.

Tabelle No. 15.
Digitoxin (Merck).
Lösung 1:1000 in 25%igem Alkohol frisch hergestellt.
Auswertung am 9. Oktober 1916. Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in cc der Lösung	Dosis in mg Digitoxin	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	28	0,4	0,4	11^{30}	Systol. Stillstand	
2	28	0,4	0,4	11^{30}	,,	
3	32	0,4	0,4	11^{30}	,,	
4	34	0,4	0,4	11^{30}	Herz schlägt	5+ 1−
5	29	0,4	0,4	11^{30}	Systol. Stillstand	
6	34	0,4	0,4	11^{30}	,,	
1	29	0,35	0,35	12^{50}	Herz schlägt	
2	28	0,35	0,35	12^{50}	,,	
3	31	0,35	0,35	12^{50}	,,	
4	29	0,35	0,35	12^{50}	,,	0+ 6−
5	28	0,35	0,35	12^{50}	,,	
6	29	0,35	0,35	12^{50}	,,	

1 Froscheinheit = 0.4 mg Digitoxin.

Tabelle No. 16.

Folia Digitalis No. I. Caldern. Ernte 1916.

Auswertung am 11. Oktober 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0.2	0,01	9^{30}	Herz schlägt	
2	34	0.2	0,01	9^{30}	„	
3	35	0.2	0.01	9^{30}	„	0 – 6
4	32	0.2	0.01	9^{30}	„	
5	31	0.2	0.01	9^{30}	„	
6	32	0.2	0.01	9^{30}	„	
1	28	0.3	0,015	10^{50}	Herz schlägt	
2	32	0.3	0.015	10^{50}	Systol. Stillstand	
3	34	0,3	0.015	10^{50}	Herz schlägt	3 – 3
4	28	0.3	0.015	10^{50}	Systol. Stillstand	
5	30	0.3	0,015	10^{50}	„	
6	32	0.3	0,015	10^{50}	Herz schlägt	
1	33	0.35	0,0175	12^{00}	Herz schlägt	
2	28	0.35	0.0175	12^{00}	„	
3	33	0.35	0.0175	12^{00}	Systol. Stillstand	3 – 3
4	31	0.35	0.0175	12^{00}	„	
5	28	0,35	0.0175	12^{00}	Herz schlägt	
6	33	0,35	0.0175	12^{00}	Systol. Stillstand	
1	29	0,45	0.0225	1^{10}	Herz schlägt	
2	32	0,45	0.0225	1^{10}	„	
3	31	0,45	0,0225	1^{10}	„	2 – 4
4	34	0.45	0.0225	1^{10}	Systol. Stillstand	
5	28	0.45	0.0225	1^{10}	„	
6	30	0.45	0,0225	1^{10}	Herz schlägt	
1	32	0,6	0,03	3^{10}	Systol. Stillstand	
2	34	0,6	0.03	3^{10}	„	
3	29	0.6	0.03	3^{10}	„	5 – 1
4	30	0.6	0,03	3^{10}	Herz schlägt	
5	31	0.6	0,03	3^{10}	Systol. Stillstand	
6	32	0.6	0.03	3^{10}	„	
1	34	0.55	0,0275	9^{20}	Herz schlägt	
2	34	0.55	0,0275	9^{20}	„	
3	31	0.55	0.0275	9^{20}	Systol. Stillstand	2 – 4
4	30	0,55	0,0275	9^{20}	„	
5	31	0.55	0,0275	9^{20}	Herz schlägt	
6	33	0.55	0,0275	9^{20}	„	

Gesamtresultat: In 0,6 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 33.3 Einheiten.

Tabelle No. 17.

Folia Digitalis No. II. Odenwald. Ernte 1916.

Auswertung am 12. Oktober 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	29	0,5	0,025	10^{30}	Herz schlägt	
2	28	0,5	0,025	10^{30}	„	
3	31	0,5	0,025	10^{30}	„	0+ 6−
4	28	0,5	0,025	10^{30}	„	
5	28	0,5	0,025	10^{30}	„	
6	29	0,5	0,025	10^{30}	„	
1	30	0,6	0,03	12^{00}	Herz schlägt	
2	31	0,6	0,03	12^{00}	Systol. Stillstand	
3	28	0,6	0,03	12^{00}	„	
4	28	0,6	0,03	12^{00}	Herz schlägt	2+ 4−
5	34	0,6	0,03	12^{00}	„	
6	28	0,6	0,03	12^{00}	„	
1	34	0,7	0,035	2^{25}	Herz schlägt	
2	34	0,7	0,035	2^{25}	Systol. Stillstand	
3	28	0,7	0,035	2^{25}	„	
4	28	0,7	0,035	2^{25}	„	5+ 1−
5	30	0,7	0,035	2^{25}	„	
6	31	0,7	0,035	2^{25}	„	

Gesamtresultat: In 0,7 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 28,5 Einheiten.

Tabelle No. 18.

Folia Digitalis No. III. Saarbrücken. Ernte 1916.

Auswertung am 13. Oktober 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	33	0,6	0,03	11^{15}	Herz schlägt	
2	29	0,6	0,03	11^{15}	Systol. Stillstand	
3	32	0,6	0,03	11^{15}	„	
4	31	0,6	0,03	11^{15}	„	4+ 2−
5	30	0,6	0,03	11^{15}	„	
6	32	0,6	0,03	11^{15}	Herz schlägt	
1	34	0,65	0,035	3^{25}	Herz schlägt	
2	32	0,65	0,035	3^{25}	Systol. Stillstand	
3	30	0,65	0,035	3^{25}	„	
4	32	0,65	0,035	3^{25}	„	5+ 1−
5	33	0,65	0,035	3^{25}	„	
6	29	0,65	0,035	3^{25}	„	

Gesamtresultat: In 0,65 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 30,7 Einheiten.

Tabelle No. 19.

Folia Digitalis No. IV. Württembergischer Schwarzwald. Ernte 1916.

Auswertung am 14. Oktober 1916.

Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,6	0,03	10^{20}	Systol. Stillstand	
2	33	0,6	0,03	10^{20}	,,	
3	29	0,6	0,03	10^{20}	,,	5+ 1−
4	28	0,6	0,03	10^{20}	Herz schlägt	
5	33	0,6	0,03	10^{20}	Systol. Stillstand	
6	31	0,6	0,03	10^{20}	,,	
1	34	0,55	0,0275	11^{45}	Herz schlägt	
2	32	0,55	0,0275	11^{45}	,,	
3	34	0,55	0,0275	11^{45}	Systol. Stillstand	3+ 3−
4	31	0,55	0,0275	11^{45}	,,	
5	28	0,55	0,0275	11^{45}	Herz schlägt	
6	30	0,55	0,0275	11^{45}	Systol. Stillstand	

Gesamtresultat: In 0,6 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm des Extrakts = 1 g Folia Digitalis 33,3 Einheiten.

Tabelle No. 20.

Folia Digitalis No. V. Erzgebirge. Ernte 1916.

Auswertung am 17. Oktober 1916.

Temperatur 16° C.

Frosch-nummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	30	0,7	0,035	9^{35}	Systol. Stillstand	
2	32	0,7	0,035	9^{35}	,,	
3	29	0,7	0,035	9^{35}	Herz schlägt	2+ 4−
4	33	0,7	0,035	9^{35}	,,	
5	32	0,7	0,035	9^{35}	,,	
6	31	0,7	0,035	9^{35}	,,	
1	29	0,8	0,04	11^{30}	Systol. Stillstand	
2	29	0,8	0,04	11^{30}	,,	
3	30	0,8	0,04	11^{30}	,,	
4	31	0,8	0,04	11^{30}	Herz schlägt	5+ 1−
5	30	0,8	0,04	11^{30}	Systol. Stillstand	
6	32	0,8	0,04	11^{30}	,,	

Gesamtresultat: In 0,8 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm des Extrakts = 1 g Folia Digitalis 25 Einheiten.

Tabelle No. 21.

Folia Digitalis No. VI. Eifel. Ernte 1916.

Auswertung am 17., 18. und 19. Oktober 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	31	0,8	0,04	3^{25}	Systol. Stillstand	
2	33	0,8	0,04	3^{25}	..	
3	32	0,8	0,04	3^{25}	..	6 — 0
4	30	0,8	0,04	3^{25}	..	
5	31	0,8	0,04	3^{25}	..	
6	33	0,8	0,04	3^{25}	..	
1	31	0,7	0,035	10^{45}	Systol. Stillstand	
2	32	0,7	0,035	10^{45}	..	
3	28	0,7	0,035	10^{45}	..	
4	32	0,7	0,035	10^{45}	..	6 + 0 —
5	33	0,7	0,035	10^{45}	..	
6	—	0,7	0,035	10^{45}	..	
1	29	0,5	0,025	12^{00}	Herz schlägt	
2	30	0,5	0,025	12^{00}	Systol. Stillstand	
3	28	0,5	0,025	12^{00}	..	
4	29	0,5	0,025	12^{00}	..	5 — 1 —
5	32	0,5	0,025	12^{00}	..	
6	28	0,5	0,025	12^{00}	..	
1	30	0,45	0,02255	2^{40}	Systol. Stillstand	
2	33	0,45	0,02255	2^{40}	..	
3	28	0,45	0,02255	2^{40}	..	
4	32	0,45	0,02255	2^{40}	..	6 — 0 —
5	30	0,45	0,02255	2^{40}	..	
6	31	0,45	0,02255	2^{40}	..	
1	30	0,35	0,0175	3^{55}	Herz schlägt	
2	31	0,35	0,0175	3^{55}	Systol. Stillstand	
3	29	0,35	0,0175	3^{55}	..	
4	32	0,35	0,0175	3^{55}	..	5 — 1 —
5	30	0,35	0,0175	3^{55}	..	
6	28	0,35	0,0175	3^{55}	..	
1	30	0,25	0,0125	11^{00}	Systol. Stillstand	
2	32	0,25	0,0125	11^{00}	..	
3	31	0,25	0,0125	11^{00}	Herz schlägt	
4	29	0,25	0,0125	11^{00}	..	2 + 4 —
5	30	0,25	0,0125	11^{00}	..	
6	32	0,25	0,0125	11^{00}	..	
1	31	0,3	0,015	12^{45}	Herz schlägt	
2	31	0,3	0,015	12^{45}	Systol. Stillstand	
3	31	0,3	0,015	12^{45}	..	
4	31	0,3	0,015	12^{45}	Herz schlägt	3 + 3 —
5	29	0,3	0,015	12^{45}	..	
6	32	0,3	0,015	12^{45}	Systol. Stillstand	

Gesamtresultat: In 0,35 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 57,1 Einheiten.

Tabelle No. 22.

Folia Digitalis No. VIII. Süchteln. Ernte 1916.

Auswertung am 19. und 20. Oktober 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	33	0,5	0,025	2^{40}	Systol. Stillstand	
2	30	0,5	0,025	2^{40}	,,	
3	30	0,5	0,025	2^{40}	,,	6+ 0−
4	32	0,5	0,025	2^{40}	,,	
5	31	0,5	0,025	2^{40}	,,	
6	28	0,5	0,025	2^{40}	,,	
1	32	0,3	0,015	4^{10}	Systol. Stillstand	
2	31	0,3	0,015	4^{10}	,,	
3	30	0,3	0,015	4^{10}	,,	
4	29	0,3	0,015	4^{10}	Herz schlägt	3+ 3−
5	32	0,3	0,015	4^{10}	,,	
6	33	0,3	0,015	4^{10}	,,	
1	30	0,4	0,02	10^{25}	Systol. Stillstand	
2	34	0,4	0,02	10^{25}	,,	
3	34	0,4	0,02	10^{25}	,,	
4	30	0,4	0,02	10^{25}	Herz schlägt	5+ 1−
5	31	0,4	0,02	10^{25}	Systol. Stillstand	
6	33	0,4	0,02	10^{25}	,,	
1	32	0,35	0,0175	3^{05}	Systol. Stillstand	
2	33	0,35	0,0175	3^{05}	,,	
3	32	0,35	0,0175	3^{05}	,,	
4	30	0,35	0,0175	3^{05}	,,	5+ 1−
5	29	0,35	0,0175	3^{05}	,,	
6	30	0,35	0,0175	3^{05}	Herz schlägt	

Gesamtresultat: In 0,35 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 57,1 Einheiten.

Tabelle No 23.

Folia Digitalis No. IX. Odenwald-Hirschhorn.

Auswertung am 20. Oktober 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,4	0,02	12^{15}	Herz schlägt	
2	30	0,4	0,02	12^{15}	,,	
3	31	0,4	0,02	12^{15}	Systol. Stillstand	3+ 3−
4	29	0,4	0,02	12^{15}	,,	
5	33	0,4	0,02	12^{15}	,,	
6	30	0,4	0,02	12^{15}	Herz schlägt	

Tabelle No. 23 (Fortsetzung).

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,45	0,0225	1^{40}	Herz schlägt	
2	31	0,45	0,0225	1^{40}	Systol. Stillstand	
3	30	0,45	0,0225	1^{40}	,,	
4	32	0,45	0,0225	1^{40}	Herz schlägt	3+ 3−
5	30	0,45	0,0225	1^{40}	,,	
6	29	0,45	0,0225	1^{40}	Systol. Stillstand	
1	31	0,55	0,0275	3^{25}	Systol. Stillstand	
2	32	0,55	0,0275	3^{25}	,,	
3	31	0,55	0,0275	3^{25}	,,	
4	29	0,55	0,0275	3^{25}	Herz schlägt	4+ 2−
5	32	0,55	0,0275	3^{25}	,,	
6	28	0,55	0,0275	3^{25}	Systol. Stillstand	
1	31	0,6	0,03	10^{25}	Systol. Stillstand	
2	29	0,6	0,03	10^{25}	,,	
3	30	0,6	0,03	10^{25}	,,	
4	31	0,6	0,03	10^{25}	,,	6+ 0−
5	30	0,6	0,03	10^{25}	,,	
6	34	0,6	0,03	10^{25}	,,	

Gesamtresultat: In 0.6 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 33,3 Einheiten.

Tabelle B.

				Einheiten
1 g Folia Digitalis	No. I	Caldern	enth.	33,3 (100)[1]
1 g ,, ,, ...	No. II	Odenwald	,,	28,5 (80)
1 g ,, ,, ...	No. III	Saarbrücken ..	,,	30,7 (80)
1 g ,, ,, ...	No. IV	Württ.Schwarzwald	,,	33,3 (80)
1 g ,, ,, ...	No. V	Erzgebirge	,,	25 (66,6)
1 g ,, ,, ...	No. VI	Eifel	,,	57,1 (66,6)
1 g ,, ,, ...	No. VIII	Süchteln	,,	57,1 (100)
1 g ,, ,, ...	No. IX	Odenwald-Hirschhorn ..	,,	33,3 (66,6)

Die Tabelle B zeigt, daß wir bei allen Blättern eine starke Abnahme der Wirksamkeit zu verzeichnen haben. Bei den meisten Blättern beträgt die Abnahme etwa 60—70%. Wir sehen also, daß die Blätter der zweijährigen blühenden Pflanze weniger wirksam sind als die Blätter der einjährigen Pflanze. Wie uns Herr Geheimrat Thoms mitgeteilt hat, gediehen die Pflanzen in diesem Jahre sehr schlecht und zeigten eine kümmerliche Entwickelung. Wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß die schwache Wirksamkeit der Blätter auf diesen Umstand zurückzuführen ist. Wir haben noch geprüft, wie die Wirksamkeit der Blätter des vorigen Jahres nach einjähriger Aufbewahrung sich verhielt. Es wurden von drei Blättersorten die auf gewöhnlichem Wege und die vor der Trocknung auf 60° erhitzten einer Wertbestimmung unterzogen. Vgl. Tabelle 24—29 und Tabelle C.

[1]) In Klammern die Werte des vorigen Jahres.

Tabelle No. 24.

Folia Digitalis No. I. Caldern. Ernte 1915.

Auswertung am 3. November 1916.
Temperatur 16° C.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	34	0,35	0,0175	3^{35}	Systol. Stillstand	
2	33	0,35	0,0175	3^{25}	„	
3	31	0,35	0,0175	3^{35}	„	6+ 0−
4	32	0,35	0,0175	3^{35}	„	
5	30	0,35	0,0175	3^{35}	„	
6	30	0,35	0,0175	3^{35}	„	
1	32	0,25	0,0125	10^{05}	Systol. Stillstand	
2	28	0,25	0,0125	10^{05}	„	
3	29	0,25	0,0125	10^{05}	„	5+ 1−
4	32	0,25	0,0125	10^{05}	„	
5	33	0,25	0,0125	10^{05}	Herz schlägt	
6	32	0,25	0,0125	10^{05}	Systol. Stillstand	
1	28	0,2	0,01	11^{30}	Systol. Stillstand	
2	32	0,2	0,01	11^{30}	„	
3	33	0,2	0,01	11^{30}	Herz schlägt	3+ 3−
4	29	0,2	0,01	11^{30}	„	
5	30	0,2	0,01	11^{30}	Systol. Stillstand	
6	31	0,2	0,01	11^{30}	Herz schlägt	

Gesamtresultat: In 0,25 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 80 Einheiten.

Tabelle No. 25.

Folia Digitalis No. I. Caldern. Ernte 1915.

Auf 60° C. erhitzt.
Auswertung am 3. November 1916.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	29	0,2	0,01	10^{05}	Systol. Stillstand	
2	31	0,2	0,01	10^{05}	„	
3	30	0,2	0,01	10^{05}	„	
4	32	0,2	0,01	10^{05}	Herz schlägt	5+ 1−
5	30	0,2	0,01	10^{05}	Systol. Stillstand	
6	31	0,2	0,01	10^{05}	„	

Gesamtresultat: In 0,2 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 100 Einheiten.

Tabelle No. 26.

Folia Digitalis No. VI. Eifel. Ernte 1915.

Auswertung am 17. November 1916.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,35	0,0175	10^{55}	Systol. Stillstand	4+ 2−
2	31	0,35	0,0175	10^{55}	,,	
3	30	0,35	0,0175	10^{55}	,,	
4	32	0,35	0,0175	10^{55}	Herz schlägt	
5	30	0,35	0,0175	10^{55}	,,	
6	33	0,35	0,0175	10^{55}	Systol. Stillstand	
1	29	0,4	0,02	12^{10}	Systol. Stillstand	5+ 1−
2	32	0,4	0,02	12^{10}	,,	
3	31	0,4	0,02	12^{10}	,,	
4	30	0,4	0,02	12^{10}	Herz schlägt	
5	32	0,4	0,02	12^{10}	Systol. Stillstand	
6	33	0,4	0,02	12^{10}	,,	

Gesamtresultat: In 0,4 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 50 Einheiten.

Tabelle No. 27.

Folia Digitalis No. VI. Eifel. Ernte 1915.

Auf 60° C. erhitzt.

Auswertung am 17. November 1916.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	32	0,3	0,015	4^{30}	Systol. Stillstand	5+ 1−
2	30	0,3	0,015	4^{30}	,,	
3	31	0,3	0,015	4^{30}	,,	
4	32	0,3	0,015	4^{30}	Herz schlägt	
5	30	0,3	0,015	4^{30}	Systol. Stillstand	
6	33	0,3	0,015	4^{30}	,,	
1	31	0,25	0,0125	10^{25}	Herz schlägt	2+ 4−
2	30	0,25	0,0125	10^{25}	,,	
3	29	0,25	0,0125	10^{25}	,,	
4	32	0,25	0,0125	10^{25}	Systol. Stillstand	
5	30	0,25	0,0125	10^{25}	,,	
6	31	0,25	0,0125	10^{25}	Herz schlägt	

Gesamtresultat: In 0,3 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 66,6 Einheiten.

Tabelle No. 28.

Folia digitalis No. VIII. Süchteln. Ernte 1915.

Auswertung am 27. Oktober 1916.

Frosch-nummer	Frosch-gewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	33	0,25	0,0125	3^{15}	Systol. Stillstand	
2	32	0,25	0,0125	3^{15}	Herz schlägt	
3	33	0,25	0,0125	3^{15}	,,	1+ 5−
4	29	0,25	0,0125	3^{15}	,,	
5	30	0,25	0,0125	3^{15}	,,	
6	32	0,25	0,0125	3^{15}	,,	
1	33	0,35	0,0175	10^{00}	Herz schlägt	
2	28	0,35	0,0175	10^{00}	Systol. Stillstand	
3	31	0,35	0,0175	10^{00}	,,	
4	31	0,35	0,0175	10^{00}	Herz schlägt	2+ 4−
5	28	0,35	0,0175	10^{00}	,,	
6	31	0,35	0,0175	10^{00}	,,	
1	28	0,6	0,03	11^{35}	Systol. Stillstand	
2	31	0,6	0,03	11^{35}	,,	4+ 0−
3	30	0,6	0,03	11^{35}	,,	
4	31	0,6	0,03	11^{35}	,,	
1	29	0,5	0,025	11^{00}	Systol. Stillstand	
2	30	0,5	0,025	11^{00}	,,	
3	29	0,5	0,025	11^{00}	,,	6+ 0−
4	31	0,5	0,025	11^{00}	,,	
5	28	0,5	0,025	11^{00}	,,	
6	28	0,5	0,025	11^{00}	,,	
1	31	0,45	0,0225	2^{10}	Systol. Stillstand	
2	30	0,45	0,0225	2^{10}	,,	
3	29	0,45	0,0225	2^{10}	,,	6+ 0−
4	31	0,45	0,0225	2^{10}	,,	
5	32	0,45	0,0225	2^{10}	,,	
6	30	0,45	0,0225	2^{10}	,,	
1	31	0,4	0,02	4^{25}	Systol. Stillstand	
2	32	0,4	0,02	4^{25}	,,	
3	33	0,4	0,02	4^{25}	,,	6+ 0−
4	30	0,4	0,02	4^{25}	,,	
5	32	0,4	0,02	4^{25}	,,	
6	29	0,4	0,02	4^{25}	,,	

Gesamtresultat: In 0.4 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 50 Einheiten.

Tabelle No. 29.

Folia Digitalis No. VIII. Süchteln. Ernte 1915.

Auf 60° C. erhitzt.

Auswertung am 27. Oktober 1916.

Froschnummer	Froschgewicht	Dosis in ccm des Extrakts	Dosis in g Folia Digitalis	Zeit der Injektion	Nach 1 Stunde	Resultat
1	29	0,25	0,0125	12^{50}	Systol. Stillstand	4+ 2−
2	31	0,25	0,0125	12^{50}	Herz schlägt	
3	29	0,25	0,0125	12^{50}	Systol. Stillstand	
4	31	0,25	0,0125	12^{50}	„	
5	30	0,25	0,0125	12^{50}	Herz schlägt	
6	28	0,25	0,0125	12^{50}	Systol. Stillstand	

Gesamtresultat: In 0,25 ccm des Extrakts ist 1 Einheit enthalten. Demnach in 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis 80 Einheiten.

Tabelle C.

Digitalisblätter	Ernte	Untersucht	Gefunden Einheiten
No. I Caldern	1915	1916	80 (100)[1]
No. I Caldern auf 60° erhitzt	1915	1916	100 (100)
No. VI Eifel	1915	1916	50 (66,6)
No. VI Eifel, auf 60° erhitzt ..	1915	1916	66,6 (66,6)
No. VIII Süchteln	1915	1916	50 (80)
No. VIII Süchteln, auf 60° erhitzt	1915	1916	80

Tabelle C zeigt, daß die Digitalisblätter nach einjähriger Aufbewahrung an Wirksamkeit nur sehr wenig abgenommen haben. Bei den Blättern, welche auf 60° erhitzt worden waren, sehen wir sogar, daß die Wirksamkeit die gleiche geblieben ist. Es würde sich demnach empfehlen, bei der Trocknung der Digitalisblätter ein derartiges Verfahren anzuwenden, wie es von Herrn Geheimrat Thoms bei der Trocknung dieser Blätter durchgefürt worden ist.

Schlußfolgerungen.

1. Es wird gezeigt, daß aus den von verschiedenen Gegenden Deutschlands stammenden Digitalissamen, am selben Ort kultiviert, sich Blätter entwickeln, welche in ihrer Wirksamkeit zwischen 66,6 und 100 Froscheinheiten pro Gramm Folia Digitalis schwanken.

2. Die Blätter der weiter kultivierten zweijährigen Pflanze zeigten eine starke Abnahme der Wirksamkeit. Es folgt daraus, daß die Wirksamkeit der Digitalisblätter mit dem Alter der Pflanzen in unserem Falle nicht zu, sondern abgenommen hat. Die Vorschrift des D. A.-B. 5, wonach die Digitalisblätter der zweijährigen Pflanze zu entnehmen sind, erscheint demnach überflüssig.

3. Bei einjähriger Aufbewahrung von Digitalisblättern zeigte sich, daß die bei der Trocknung schnell auf 60° erhitzten Blätter keine Abnahme ihrer Wirksamkeit, die nach der gewöhnlichen Methode getrockneten nur eine schwache Abnahme aufweisen.

[1]) In Klammern die Werte des vorigen Jahres.

Aus dem pharmakologisch-pharmakognostischen Institute der deutschen Universität in Prag.

Vorstand: Professor Dr. Wilhelm Wiechowski.

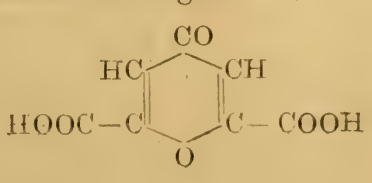
Ueber das Vorkommen von Chelidonsäure.

Von Dr. Emil Stransky, Assistenten.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende in Wien.)

Bei Reinigung einer Mazeration von Herba Convallariae majalis L. mit Bleizucker wurde im hiesigen Laboratorium von Dr. techn. J. Děd ek unter bestimmten Bedingungen das Auftreten einer krystallisierten, scheinbar in allen Lösungsmitteln unlöslichen Fällung beobachtet, welche nach Zerlegung und Entfernung des Bleis eine weiße, krystallisierte, in Wasser lösliche Säure lieferte. Diese erwies sich als nicht identisch mit den gewöhnlichen Pflanzensäuren und wurde mir zur näheren Untersuchung übergeben.

Wie aus den Mitteilungen im folgenden Abschnitte hervorgeht, ergab die Untersuchung, daß die fragliche Substanz Chelidonsäure ist. Die im Jahre 1839 von Probst im Kraute von Chelidonium majus L. entdeckte Säure wurde seither nur noch zweimal gefunden; von Weppen in der Wurzel von Veratrum album L., dessen Jervasäure genannte Substanz E. Schmidt als Chelidonsäure erkannte; und von Frank Tutin in der Wurzel von Buphane disticha (Thunb.). Lerch fand, daß sie beim Kochen mit Kalkmilch Oxalsäure und Aceton liefert; Haitinger und Lieben wiesen nach, daß diese Spaltung quantitativ zu 1 Mol. Aceton und 2 Mol. Oxalsäure führt und stellten damit diejenige Konstitutionsformel auf, die sich in der Folge als richtig erwies. Claisen gelang die synthetische Darstellung aus Aceton-Dioxalester in Gegenwart von Natrium-Alkoholat, woraus die Konstitution als γ-Pyrondicarbonsäure hervorgeht:



Die nahe chemische Beziehung zwischen Chelidonsäure und Oxalsäure legte den Gedanken einer physiologischen Beziehung der beiden Stoffe im Pflanzenkörper nahe. Bei der Ubiquität der Oxalsäure im Pflanzenreiche müßte dann auch die Chelidonsäure eine weitere Verbreitung aufweisen; die Seltenheit der bisherigen Funde konnte immerhin in der äußerst umständlichen und verlustreichen Methode der Darstellung begründet sein, welche die Autoren bisher angewandt haben. Ich versuchte nun, den Befund von Haitinger und Lieben zur quantitativen Bestimmung der Chelidonsäure in Pflanzen heranzuziehen, und zwar durch Messung des bei der Destillation mit Kalkmilch gebildeten Acetons. Da die Zerlegung auch des chelidonsaueren Bleis durch Kochen mit Kalkmilch die theoretische Menge Aceton liefert, war es möglich, in den gewaschenen Bleizuckerniederschlägen von Pflanzenauszügen die Chelidonsäure quantitativ zu bestimmen, ohne sie darstellen zu müssen. Pflanzenpulver und Pflanzenauszüge als solche lassen sich nicht verwenden, da sie, wie spezielle Versuche lehrten, wegen ihres Gehaltes an Glykose und Pentosen beim Kochen mit Kalkmilch jodbindende Substanzen liefern. In der gewaschenen Bleifällung ist aber keine andere Aceton liefernde Säure als die Chelidonsäure vorhanden. Dies erhellt daraus, daß ich in den Fällen, wo größere Acetonmengen im Destillat gefunden wurden, die Chelidonsäure aus den betreffenden Pflanzenauszügen auch rein darstellen konnte. In jenen Fällen, wo bei Verarbeitung von 5 g Pflanzenpulver nur 1—2 ccm der $^1/_{10}$-N.-Jodlösung verbraucht wurden, habe ich die Darstellung, zum Teil aus Materialmangel, nicht versucht. Ob die in einigen Fällen gefundenen, ganz geringen Werte von 0,2—0,4 ccm gebundener $^1/_{10}$-N.-Jodlösung auf Spuren von Chelidonsäure zu beziehen sind, bleibt dahingestellt.

Im ganzen wurden 33 Pflanzen resp. Drogen untersucht. Maßgebend für die Auswahl war zuerst das Vorhandensein von Raphiden, dann die Verwandtschaft mit jenen Pflanzen, in denen Chelidonsäure bereits gefunden worden war. Zur Kontrolle habe ich auch einige außerhalb dieser Beziehungen stehende Pflanzen untersucht. (S. Tabelle I.)

Die vermutete allgemeine Beziehung zur Oxalsäure hat sich also nicht feststellen lassen; immerhin scheint die Chelidonsäure verbreiteter zu sein, als bisher angenommen werden konnte. Jedenfalls konnte noch eine zweite, neue Fundstätte erheblicher Chelidonsäuremengen festgestellt werden, nämlich die Samen von Sabadilla officinarum Brandt. Die aus 90 g Droge rein erhaltene Säure wog bloß 0,2 g; tatsächlich ist mehr erhalten worden, da ich beim Umkrystallisieren Verluste hatte. Die Säure hat einen Schmelzpunkt von 265°, mit reiner Chelidonsäure gemischt ebenfalls 265°, und stimmte in allen Reaktionen (Gelbfärbung durch Alkalien, Bildung des übersaueren Natriumsalzes, Lieben'sche Zerlegung) mit der Chelidonsäure überein. Eine Elementaranalyse habe ich nicht ausgeführt.

Bemerkenswert ist der verschieden große Gehalt des Chelidonium majus L. in verschiedenen Vegetationsperioden (vor der Blüte viel weniger als zur Zeit der Blüte und Frucht), der geringere

Tabelle

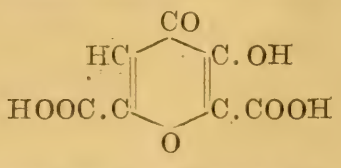
Familie	Unter-Familie	Art. Pflanzenteil. Provenienz	Aceton aus der Bleifällung von 5 g Trockenpulver in verbrauchten ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung	entsprechend Prozenten Chelidonsäure in der trockenen Pflanze	Art des Auszuges	reine Säure dargestellt aus Trockenpulver
Gramineae		*Lolium perenne* L. Kraut, frisch gesammelt	0	0	Essigsaures Dekokt	—
Araceae	Pothoideae	*Acorus Calamus* L. Rhizom, Instituts-Sammlung	0	0	„	—
Liliaceae	Asparagoideae	*Convallaria majalis* L. Kraut, frisch gesammelt	34,04	2,09	„	10,4 g aus 638 g
		Convallaria majalis L. Kraut, Instituts-Sammlung	35,53	2,18	„	—
		Aspidistra elatior L. Blätter, Botanischer Garten	0	0	„	—
		Majanthemum bifolium L. Blätter, frisch gesammelt	0	0	„	—
		Polygonatum officinale All. Blätter, Botanischer Garten	0,44	0,03	„	—
		Asparagus officinalis L. Kraut, Botanischer Garten	0	0	„	—
		Ruscus aculeatus L. Wurzel, Instituts-Sammlung	0	0	essigsaure Maceration	—
	Melanthioideae	*Veratrum album* L. Rhizom, Instituts-Sammlung	5,0	0,31	essigsaures Dekokt	0,13 g aus 90 g
		Veratrum album L. Kraut, frisch gesammelt. Botanischer Garten	0,68	0,04	„	—
		Veratrum viride Sol. Rhizom. Instituts-Sammlung	6,35	0,39	essigsaure Mazeration	—
		Colchicum autumnale L. Samen. Instituts-Sammlung	1,43	0,09	essigsaures Dekokt	—
		Colchicum autumnale L. Blätter. Botanischer Garten	0	0	„	—
		Sabadilla officinarum Brandt Samen, Instituts-Sammlung	24,91	1,53	„	0,2 g aus 100 g
		Sabadilla officinarum Brandt Samen, Instituts-Sammlung, ein anderes Muster	23,15	1,42	„	—
	Allioideae	*Allium Victorialis* L. Zwiebel. Instituts-Sammlung	0	0	essigsaure Mazeration	—
	Asphodeloideae	*Lilium Martagon* Salisb. Zwiebel, Instituts-Sammlung	0,22	0,01	essigsaures Dekokt	—
		Hosta Sieboldiana Hook. Blätter, Botanischer Garten	0	0	essigsaure Mazeration	—
	Lilioideae	*Scilla maritima* L. Zwiebel, Instituts-Sammlung	0	0	„	—
	Smilacoideae	*Smilax officinalis* H. B. K. Wurzel (Rad. Sarsap.), Instituts-Sammlung	0,20	0,01	essigsaures Dekokt	—
		Smilax China L. Rhizom (Rad. Chinae ponder.), Instituts-Sammlung	0	0	essigsaure Mazeration	—
Amaryllidaceae	Amaryllidoideae	*Amaryllis Belladonna* L. Blätter. Botanischer Garten	1,4	0,09	essigsaures Dekokt	—
		Narcissus poëticus L. Blätter. Botanischer Garten	1,37	0,08	„	—

Familie	Unter-Familie	Art, Pflanzenteil, Provenienz	Aceton aus der Bleifällung von 5 g Trockenpulver in verbrauchten ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung	entsprechend Prozenten Chelidonsäure in der trockenen Pflanze	Art des Auszuges	reine Säure dargestellt aus Trockenpulver
Iridaceae	Iridoideae	*Iris florentina* L. Rhizom. Instituts-Sammlung	0.28	0.02	essigsaure Mazeration	—
	Crocoideae	*Crocus sativus* L. Narbe. Instituts-Sammlung	0	0	..	—
Chenopodiaceae		*Spinacia oleracea* L. Blätter. frisch gesammelt	0	0	„	—
Ranunculaceae		*Adonis vernalis* L. Kraut. Instituts-Sammlung	0	0	essigsaures Dekokt	—
Papaveraceae	Papaveroideae	*Chelidonium majus* L. Kraut, vor der Blüte gesammelt	4,0	0,25	..	—
		Chelidonium majus L. Wurzel, v. d. blühend. u. fruchtend. Pflanze gesamm.	9.90	0.48	„	—
		Chelidonium majus L. Blätter v. d. blühend. u. fruchtend. Pflanze gesamm.	12,02	0.74	„	1,58 g aus 482 g
		Chelidonium majus L. Achsen v. d. blühend. u. fruchtend. Pflanze gesamm.	11,60	0.72	„	—
		Chelidonium majus L. Wurzel. v. d. blühend. u. fruchtend. Pflanze gesamm.	2.28	0.14	essigsaure Mazeration	—
		Chelidonium majus L. Blätter, v. d. blühend. u. fruchtend. Pflanze gesamm.	7.30	0.45	..	—
		Chelidonium majus L. Achsen, v. d. blühend. u. fruchtend. Pflanze gesamm.	7.92	0.49	„	—
		Sanguinaria canadensis L. Wurzel, Instituts-Sammlung	0	0	„	—
		Papaver Rhoeas L. Kraut. frisch gesammelt	0	0	„	—
	Fumarioideae	*Fumaria officinalis* L. Blühendes Kraut, frisch gesammelt	0	0	„	—
Cruciferae	Brassicinae	*Brassica oleracea gongyloides* L. Kraut, frisch gesammelt	0	0	„	—
Saxifragaceae	Ribesoideae	*Ribes rubrum* L. Beeren, frisch gepflückt	0	0	„	—
Leguminosae	Papilionatae	*Coronilla varia* L. Blühendes Kraut. frisch gesammelt	0	0	..	—
Umbelliferae	Apioideae	*Petroselinum sativum* Hoffm. Kraut. frisch gesammelt	0	0	..	—
		Daucus Carota L. Wurzel. frisch gesammelt	0	0	„	—

Gehalt der Wurzeln gegenüber dem Kraute und der viel geringere Gehalt des Krautes von Veratrum album L. gegenüber dem der Wurzel.

Den größten beobachteten Gehalt wiesen die Blätter von Convallaria majalis L. auf, aus deren Auszug die Säure sich auch am leichtesten darstellen läßt. Beim Einlegen getrockneter Convallariablätter in essigsauere Bleizuckerlösung scheidet sich chelidonsaures Pb in kurzer Zeit in wohlausgebildeten, wenn auch mikroskopisch kleinen Krystallen als weißer Beschlag, insbesondere entlang den Nerven, an der Oberfläche aus. Die Stätten der Bildung, bzw. Deponierung in den Pflanzen, mit Hilfe dieser Bleifällung festzustellen, gelang nicht. Schnitte von Radix Veratri albi L. zeigten bei gleicher Behandlung keine Krystallbildung.

Die mit der Chelidonsäure so nah verwandte Meconsäure



zerfällt bei der Destillation mit Kalkmilch in Acetol und Oxalsäure (Peratoner). Wird das Destillat mit Permanganat behandelt, so erhält man aus Meconsäure nur Spuren jodbindender Substanzen. Man kann also mittels der Kalkmilchdestillation und Permanganatoxydation Chelidonsäure neben Meconsäure nachweisen. Ich habe auf diese Weise im Bleiniederschlage des essigsaueren Opiumauszuges vergeblich nach Chelidonsäure gesucht: aus 5 g türkischem Opium erhielt ich so eine Jodbindung von 0,8 ccm der $^1/_{10}$-N.-Lösung und bei der Destillation von 0,1 Meconsäure (Schuchardt) 0,6 ccm.

Die leichte Oxalsäurebildung durch Alkalieinwirkung veranlaßte mich, das Schicksal der Chelidonsäure im Tierorganismus zu untersuchen. Entstand im Stoffwechsel aus ihr Oxalsäure, so war zu erwarten, da Oxalsäure nach den geltenden Anschauungen im Organismus unverbrennlich ist, daß diese im Harn in vermehrter Menge auftreten würde. Eine vermehrte Ausscheidung von Oxalsäure im Harn trat aber nach subkutaner Einverleibung von 0,2 g chelidonsauerem Magnesium beim Kaninchen innerhalb zweier Tage nicht ein. Subkutan beigebrachte Chelidonsäure wird vielmehr vom Kaninchen innerhalb 24 Stunden unverändert und quantitativ ausgeschieden. Die Kalkmilchdestillation der Bleifällung des 24stündigen Harnes, die de norma kein Aceton liefert, ergab nach subkutaner Injektion von chelidonsauerem Magnesium eine Menge Aceton, die genau der beigebrachten Chelidonsäuremenge entsprach. Nach Darreichung per os aber wurden, wie ebenfalls die Kalkmilchdestillation der Bleifällung des 24stündigen Harnes erwies, innerhalb des ersten Tages nur 5½% der verfütterten Chelidonsäuremenge unverändert ausgeschieden, in den zweiten 24 Stunden erschien nur noch eine Spur im Harn. Der Fehlbetrag verfällt demnach wahrscheinlich der bakteriellen Zerstörung innerhalb des langen Kaninchendarmes.

Experimenteller Teil.

I.

Das, wie weiter unten angegeben, aus der wässerigen Maceration von Herba Convallariae majalis L. gewonnene, krystallisierte Bleisalz wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat vom Bleisulfid auf dem Wasserbade zur Krystallisation eingeengt; die Säure krystallisierte scheinbar rein aus (Nadeln in Büscheln und einzeln), hielt aber, trotz mehrfachen Umkrystallisierens, hartnäckig Asche (Calcium und Eisen) zurück. Auch färbten sich die weißen Krystalle beim Trocknen über 100° teilweise gelb, was wohl auf teilweise Bildung von Xanthochelidonsäure beruhte. Diese Verfärbung bei höherer Temperatur verschwand erst, als die Säure aschefrei (Ca-frei) erhalten wurde; dies gelang leicht durch Umkrystallisieren aus 2 n HCl unter Anwendung von Tierkohle.

Schmelzpunkt: 262° unter Zersetzung.

Löslichkeit: in kaltem Wasser wenig, in heißem Wasser gut, in kaltem Alkohol schlecht löslich, in den flüchtigen Lösungsmitteln fast unlöslich, in Eisessig schlecht löslich, in Salzsäure schlechter als in Wasser.

Bei Zusatz von Alkali- und Erdalkalihydroxyden sowie Ammoniak zu der wässerigen Lösung tritt Gelbfärbung ein.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 110—130° getrocknet.

1. 0,1532 g liefern 0,2563 g CO_2 und 0,0321 g H_2O.
2. 0,1727 g liefern 0,2891 g CO_2 und 0,0358 g H_2O.
3. 0,1937 g liefern 0,3212 g CO_2 und 0,0361 g H_2O.
4. 0,1996 g liefern 0,3316 g CO_2 und 0,0492 g H_2O.

	% C	% H	% O
1.	45,63	2,34	52,03
2.	45,65	2,32	52,03
3.	45,22	2,08	52,70
4.	45,26	2,75	51,99
Mittelwert:	45,44	2,37	52,19
für $C_7H_4O_6$ berechnet:	45,64	2,20	52,16

Die Säure läßt sich mit Natronlauge gegen Phenolphthalein glatt titrieren; die Titration mit $^1/_{10}$-N.-NaOH ergab im Mittel einiger Bestimmungen ein Aequivalentgewicht von 97,57; Chelidonsäure verlangt: 92.

Die Molekulargewichtsbestimmung war wegen der schlechten Löslichkeit der Substanz und der starken Dissoziation der wässerigen Lösung unmittelbar nicht durchführbar. Daher stellte ich einen Methylester dar.

Nach der allgemeinen Esterifizierungsmethode von E. Fischer und A. Speier wurde die Säure mit Methylalkohol und verschiedenen Mengen konzentrierter Schwefelsäure verschieden lange am Rückflußkühler gekocht, wobei schnell völlige Lösung eintrat. Nach dem Erkalten wurde mit festem Natriumkarbonat neutralisiert und mit Aether im Ueberschuß versetzt.

Das Filtrat lieferte nach Abdampfen des Aethers den Ester krystallisiert, welcher aus Benzol oder Methylalkohol umkrystallisiert wurde. Die beste Ausbeute ergab 1 g Säure mit 20 ccm Methylalkohol und 0,7 ccm konzentrierter Schwefelsäure 1½ Stunden gekocht; so erhielt ich aus 1 g Säure 0,94 g reinen Ester, gleich 81,6% der theoretischen Menge.

Er ist in Methylalkohol und Aethylalkohol leicht löslich, in Wasser, wenn auch schwerer, doch erheblich löslich, in Chloroform und Essigäther schmilzt er geradezu; in Benzol und Toluol in der Wärme leicht löslich, in der Kälte schlecht löslich, durch Petroläther aus Benzollösungen fällbar. Der Ester schmilzt bei 122°.

Die Elementaranalyse ergab: 0,1639 g liefern 0,3040 g CO_2 und 0,0542 g H_2O.

Gefunden:

50,59% C 3,70% H 45,71% O.

Für den Dimethylester $C_9H_8O_6$ berechnet:

50,90% C 3,81% H 45,29% O.

Der von Willstätter und Pummerer aus synthetischer Säure dargestellte Dimethylester schmolz bei 122,5° und gab bei der Analyse einen Gehalt von 51,02% C und 3,9% H.

Das Molekulargewicht des Esters wurde nach der kryoskopischen Methode von Beckmann in Benzol bestimmt, es ergab den Mittelwert für M = 203; theoretisch ist M = 212,08.

Die Messung der Leitfähigkeit der freien Säure ergab eine hohe Stärke von der Größenordnung der Schwefelsäure. Die in der Tabelle II mitgeteilten Werte stimmen gut überein mit den Messungen, welche W. Ostwald mit einem von Lieben stammenden Präparate ausgeführt hat.

Wegen des leichten Entstehens xanthochelidonsauerer Salze erfordert die Darstellung der Salze der Chelidonsäure besondere Vorsicht. Zur Darstellung erwies sich die Behandlung der freien Säure mit Lösungen der Acetate auf dem Wasserbade ganz allgemein als brauchbar. Dabei ist auch eine zeitweise alkalische Reaktion und damit die Gefahr der Xanthobildung vermieden. Die meisten Salze fallen beim Einengen aus der essigsaueren Lösung krystallisiert aus.

Das Bleisalz, welches ich nicht besonders analysierte, ist neben seiner leichten Krystallisierbarkeit durch seine Unlöslichkeit im Wasser und verdünnter Essigsäure ausgezeichnet. Aus dem Versuche auf S. 65, bei welchem 50 ccm Chelidonsäurelösung mit 100 ccm einer Normal-Essigsäure, welche 1% Bleizucker enthielt, gefällt wurden, ergibt sich, daß das chelidonsauere Blei sicher noch in 0,67 Normal-Essigsäure vollkommen unlöslich ist. Diese Feststellung ist mit Rücksicht auf die Darstellung der Säure aus Pflanzenauszügen von Wichtigkeit.

Die gleichen Eigenschaften zeigt, wie beiläufig festgestellt wurde, das meconsauere Blei. Beim Versetzen einer wässerigen Meconsäurelösung mit verdünnter Bleizuckerlösung fällt das Salz sofort als durchaus krystallinischer, seidenglänzender, in Essigsäure unlöslicher Niederschlag aus, genau wie die Chelidonsäure.

Tabelle II.

Eigene Messungen C = 0,1824							Ostwalds Angaben		Daraus berechnet*)
$\eta \times 10^{-3}$	a	r	$w = \frac{a.r}{1000 - a}$	Mittel für w	$\varkappa_{25} = \frac{C}{w}$	$\lambda = \frac{\varkappa}{\eta}$	$\eta \times 10^{-3}$	μ	$\lambda = \mu . \frac{106,3}{100}$
$\frac{1}{32}$	435,4 505,8 340,2	20 15 30	15,42 15,41 15,47	15,43	0,01183	378,6	—	—	
$\frac{1}{64}$	463,8 564,3	30 20	25,95 25,90	25,93	$0,00703_4$	450,2	$\frac{1}{62,9}$	427	454
$\frac{1}{128}$	472,3 527,7	50 40	44,75 44,69	44,72	$0,00407_9$	522,1	$\frac{1}{125,8}$	489	520
$\frac{1}{256}$	496,8 568,0	80 60	78,98 78,89	78,93	$0,00231_1$	591,6	$\frac{1}{251,6}$	554	589
$\frac{1}{512}$	542,8 442,0	120 180	142,46 142,58	142,52	$0,00128_0$	655,4	$\frac{1}{503,2}$	611	649
$\frac{1}{1024}$	514,2 495,0	250 270	264,63 264,65	264,64	$0,00069_0$	706,6	$\frac{1}{1006,4}$	651 (?)	692 (?)
$\frac{1}{2048}$	557,6 456,5	400 600	504,16 503,94	504,05	$0,00036_2$	741,4	$\frac{1}{2012,8}$	718	763

C = Widerstandskapazität des verwendeten Widerstandsgefäßes; $\eta \times 10^{-3}$ = Konzentration, d. h. Millimol in 1 ccm; a = abgelesene Drahtlängen; r = eingeschaltete Widerstände; w = gemessene Widerstände in Ohm; $\varkappa_{25}$ = spezifische Leitfähigkeit bei 25° C. in reziproken Ohm; λ = molare Leitfähigkeit; μ = molare Leitfähigkeit in reziproken Siemens.

*) Durch Multiplikation mit 1,063; siehe Ostwald-Luther „Physiko-chemische Messungen". Leipzig 1910, S. 482.

Das Calciumsalz wurde aus Wasser, in welchem es in der Kälte schwer löslich ist, umkrystallisiert; in Essigsäure ist es besser löslich. Zur Calciumbestimmung wurde das bei 130° getrocknete Salz mit konzentrierter Schwefelsäure abgeraucht und das Calciumsulfat gewogen: 0,0231 g lieferten 0,0143 g $CaSO_4$.

Für das neutrale Salz $C_7H_2O_6Ca$ berechnet: 18,32% Ca.
Gefunden: 18,22% Ca.

Das Magnesiumsalz ist in Wasser besser löslich als das Kalksalz; das aus Wasser umkrystallisierte, bei 130° getrocknete Salz wurde zur Magnesium-Bestimmung mit Schwefelsäure abgeraucht: 0,0286 g lieferten 0,0159 g $MgSO_4$.

Für das neutrale Salz $C_7H_2O_6Mg$ berechnet: 11,78% Mg.
Gefunden: 11,23% Mg.

Das Kaliumsalz ist in Wasser sehr leicht löslich; es wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Zur Kaliumbestimmung wurde, nach Treadwell's Vorschrift, nach Abrauchen mit Schwefelsäure das erhaltene Kaliumsulfat noch mit Ammonkarbonat abgeraucht: 0,0317 g gaben 0,0207 g K_2SO_4.

Für das neutrale Salz $C_7H_2O_6K_2$ berechnet: 30,05% K.
Gefunden: 29,30% K.

Bei der Behandlung der freien Säure mit Natriumacetat auf dem Wasserbade fiel das von Willstätter beschriebene übersauere Natriumsalz aus; es ist in kaltem Wasser fast unlöslich, in heißem Wasser leicht löslich und fällt beim Abkühlen wieder in Krystallnadeln aus. Die Natriumbestimmung als Sulfat ergab: 0,0292 g lieferten 0,0052 g Na_2SO_4.

Für das übersauere Salz berechnet: 5,91% Na.
Gefunden: 5,76% Na.

Willstätter fand bei seinem aus synthetischer Säure dargestellten Salze 5,75% Na. Die Meconsäure zeigt ein analoges Verhalten; beim Versetzen einer wässerigen Lösung mit konzentrierter NaCl-Lösung fallen Krystalle aus, welche beim Erwärmen in Lösung gehen, beim Abkühlen wieder ausfallen, allerdings nicht so schnell wie bei der Chelidonsäure.

Bei der Behandlung der freien Säure mit Silbernitrat fällt ein aus langen, feinen Nadeln bestehender Niederschlag aus, dessen Analyse keinen konstanten Wert für Ag lieferte; es wurde daher zur Analyse ein Silbersalz durch doppelte Umsetzung aus dem Kalksalze nach Liebens Vorschrift dargestellt. Das Salz wurde in Salpetersäure gelöst, das Silber mit Salzsäure gefällt und als Chlorid im Gooch-Tiegel gewogen: 0,0529 g gaben 0,0378 g AgCl.

Für das neutrale Salz $C_7H_2O_6Ag_2$ berechnet: 54,25% Ag.
Gefunden: 53,60% Ag.

Weppen fand bei seinem Silbersalze 53,39% Ag, E. Schmidt 53,55% Ag.

Die Zersetzung der Chelidonsäure in Aceton und Oxalsäure gelang leicht durch Kochen mit KOH, NaOH, $Ba(OH)_2$ und $Ca(OH)_2$.

Auch längeres Stehen in der Kälte mit KOH führte die Zersetzung herbei. MgO zersetzt die Säure nur teilweise, ich erhielt in einem Versuche nur 20% der theoretischen Acetonmenge. Die Karbonate der Alkalien zerlegen die Säure beim Kochen nicht, wohl aber zeigt Gelbfärbung schon in der Kälte die Bildung von Xanthochelidonsäure an. Die Säure ist in wässeriger Lösung, auch bei Insolation und Sensibilisierung durch Eosin beständig.

Saure Permanganatlösung wird in der Hitze weitgehend entfärbt; eine Titration nach Analogie der Oxalsäuretitration war aber nicht möglich, da weder einfache Verhältnisse, noch konstante Werte erhalten wurden.

II. Quantitative Bestimmung der Chelidonsäure durch Kalkmilchdestillation.

Das Aceton wurde nach den Vorschriften von Embden und Schmitz destilliert und jodometrisch bestimmt. Da sich bei der Destillation von Pflanzenauszügen, resp. von Bleizuckerfällungen aus diesen, ergab, daß sich neben Aceton auch noch andere jodbindende Substanzen, wenn auch nur in Spuren, bilden, wurde das Kalkmilchdestillat durch eine $^1/_{10}$-N.-Kaliumpermanganatlösung, welche mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure versetzt war, geleitet, indem hinter den Destillationskolben und vor den Kühler ein Kolben mit Permanganatlösung eingeschaltet wurde. In besonderen Versuchen überzeugte ich mich, daß Aceton ohne Zersetzung mit wässeriger Permanganatlösung destilliert werden kann. Bei der Acetondestillation ohne und mit Permanganat gewinnt man trotz aller Vorsicht nur 95% der verwendeten Acetonmenge wieder, 5% wurden daher den Resultaten stets zugezählt. Werden Pflanzenpulver als solche oder wässerige Auszüge mit Kalkmilch destilliert, so erhält man allemal reichlich Jodoform gebendes Destillat, welches nach neuerlicher Destillation mit Permanganat zwar viel weniger, aber immer noch erhebliche Mengen Jod bindet. Gummi, Saccharose, Stärke, Aepfel-, Zitronen-, Weinsäure lieferten kein Aceton, Traubenzucker und eine Pentose (Rhamnose) lieferten größere Mengen Aceton. Nach diesen Ergebnissen mußte daher auf eine direkte Destillation der Pflanzenauszüge verzichtet werden, und es wurde die Destillation des Bleiniederschlages versucht. Chelidonsaueres Blei wird durch Kalkmilch quantitativ gespalten: 50 ccm einer wässerigen Chelidonsäurelösung, welche bei der Kalkmilchdestillation über Permanganat im Destillat 31,05 ccm $^1/_{10}$-N.-Jod gebunden hatten, wurden mit 100 ccm 1%iger Bleizuckerlösung in Normal-Essigsäure gefällt, der gut gewaschene Niederschlag feucht im Wasser aufgeschwemmt und mit Kalkmilch über eine Permanganatvorlage destilliert; er lieferte ein Destillat, welches 32,35 ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung verbrauchte. Aus reiner Chelidonsäure erhielt ich 95% der theoretischen Acetonmenge, was bei Anrechnung der erwähnten 5% Verluste eine quantitative Ausbeute ergibt.

Bei der Darstellung der Chelidonsäure aus einer bestimmten Probe von Herba Convallariae konnte, entgegen den bisherigen Erfahrungen, aus dem Kaltwasserauszuge nur eine sehr geringe

Menge Säure gewonnen werden, die Ausbeute stieg aber erheblich an, als der Auszug, statt mit Wasser, mit 0,2 Normal-Essigsäure vorgenommen wurde. Offenbar ist die Säure als schwerlösliches Kalksalz vorhanden gewesen, welches in Essigsäure erheblich besser löslich ist als in Wasser und zwar besonders gut in der Wärme. Aus der Tabelle I geht hervor, daß im essigsauren Dekokt mehr Chelidonsäure gefunden wurde als in der essigsauren Mazeration. Von anderen Säuren wäre nur noch die Salpetersäure zur Extraktion in Betracht gekommen, da das Extrakt mit Blei gefällt wird; doch erwies sie sich als völlig ungeeignet. Auf Grund dieser Versuche habe ich nun zur quantitativen Bestimmung der Chelidonsäure in Pflanzen folgendes Verfahren eingeschlagen:

5 g des feinen Pulvers aus den lufttrockenen Pflanzen werden mit 100 ccm einer $^1/_5$-N.-Essigsäure einige Stunden im Dampfbade ausgezogen oder in der Kälte mit demselben Volumen Essigsäure 24 Stunden geschüttelt; ein aliquoter Teil des Filtrates wird mit 2—3 g Bleizucker in Substanz völlig ausgefällt, nach mehrstündigem Stehen die Fällung abfiltriert und gut gewaschen; der feuchte Bleiniederschlag hierauf mit Wasser und 50 ccm 10%iger frischer Kalkmilch in einem 1 Liter fassenden Erlenmeyerkolben auf 250 ccm Volumen gebracht. Gegen das zu heftige Schäumen beim Erhitzen bewährten sich kleine Paraffinstückchen. Die abströmenden Dämpfe werden in einen $^1/_2$ Liter fassenden Erlenmeyerkolben geleitet, der mit 25—30 ccm $^1/_{10}$-N.-Kaliumpermanganatlösung beschickt ist, welche bis zu $^n/_{10}$ mit Schwefelsäure angesäuert wird; das überleitende Glasrohr taucht in die Permanganatlösung ein; ein kurzes Glasrohr führt die Dämpfe von hier in einen gewöhnlichen Liebig'schen Kühler. Das Destillat wird in einem $^1/_2$ Liter fassenden Rundkolben, der mit 50 ccm kalten, destillierten Wassers beschickt ist, derart aufgefangen, daß der Vorstoß des Kühlers in das Wasser eintaucht. Zum Schutze gegen Acetonverluste durch Verdunsten ist der Vorstoß mit der Vorlage durch einen Korkstöpsel verbunden, welch letzterer noch ein kleines Trichterchen trägt, das einige mit Wasser befeuchtete Glasperlen enthält. Es werden 100 ccm überdestilliert. Im Destillat wird das Aceton jodometrisch bestimmt, wobei ich die Vorschrift von Embden-Schmitz befolgte: 30%ige Kalilauge und ein gemessener Ueberschuß von $^1/_{10}$-N.-Jodlösung wird zugesetzt, nach fünf Minuten mit Salzsäure schwach angesäuert und mit $^1/_{10}$-N.-Thiosulfat in Gegenwart von Stärkelösung zurücktitriert. Bei geringen Acetonmengen, weniger als 3 mg, bildet sich das Jodoform nicht sogleich, man muß eine Viertelstunde warten, ehe angesäuert wird.

1 ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung entspricht 0,967 mg Aceton oder 3,067 mg Chelidonsäure, da 1 Mol. Chelidonsäure (184.04) 1 Mol. Aceton (58,06) liefert.

III. Darstellung der Chelidonsäure.

Die Gewinnung des krystallisierten Bleisalzes in kleinen Mengen des Kaltwasserextraktes gelang bei der zuerst untersuchten

Probe von Herba Convallariae majalis L. leicht durch fraktionierte Fällung mit 10% Bleizuckerlösung: 2 ccm Extrakt mit weniger als 1 ccm 10% Bleizucker versetzt, ergab einen braunen Niederschlag und im Filtrat auf weiteren Bleizusatz sofort oder nach Reiben eine prächtige Krystallisation.

Zur Darstellung im großen hat sich aber diese unmittelbare fraktionierte Fällung, bei der zuerst die amorphen Bleiverbindungen und dann das Bleichelidonat gefällt wurden, nicht bewährt. Dagegen führte die fraktionierte Fällung zum Ziele, als sie nicht in dem Kaltwasserextrakt selbst ausgeführt wurde, sondern in der nach Zerlegung der primären radikalen Bleifällung erhaltenen Flüssigkeit. Es wurde also die Mazeration mit der vorher in kleinen Proben ermittelten, zur vollständigen Fällung ausreichenden Menge Bleiacetat in Substanz versetzt, der auf einem glatten Filter nach 24 Stunden gesammelte Niederschlag, ohne Waschung, sorgfältig mit H_2S zerlegt und das Filtrat vom PbS, nach vorheriger Entfernung des überschüssigen H_2S, mit Bleiacetat fraktioniert. Dabei zeigte sich, daß bei sehr geringem Zusatz von Bleiacetat nun sofort eine prächtige, krystallisierte Fällung eintrat und erst bei weiterem Zusatze von Bleiacetat amorphe Massen sich den Krystallen beizumengen begannen. Um eine von amorphen Massen völlig freie Fällung zu erhalten, durften nur stark verdünnte Bleizuckerlösungen, 1% und weniger, verwendet werden. Im Filtrat von dieser ersten, durchwegs krystallisierten Fällung wurde weiter eine zweite, ausgiebige, zum Teil schon amorphe Fällung erzeugt, welche nach dem Zerlegen mit H_2S, in gleicher Weise wie das erstemal behandelt, eine weitere Krystallisation ergab. Bei der zweiten Wiederholung dieses Vorgehens wurde aber nur noch ein amorpher Niederschlag erhalten.

Dieser etwas umständliche Weg der fraktionierten Fällung wurde später verlassen, als ich mich von der praktischen Unlöslichkeit des chelidonsaueren Bleis selbst in ziemlich starker Essigsäure überzeugt hatte (s. oben S. 65). Verwendet man zur zweiten Fällung eine 1%ige Bleizuckerlösung in Normal-Essigsäure, so erhält man bei mäßigem Zusatze eine reine Krystallisation von chelidonsauerem Blei, und im Filtrat erzeugt erst ein großer Ueberschuß des Reagens eine nunmehr nur amorphe Fällung. Man kann sich leicht davon überzeugen, ob ein zur vollständigen Fällung von Chelidonsäure genügender Ueberschuß an Bleizucker vorhanden ist, wenn man dem Filtrat vom krystallisierten Bleisalz einige Tropfen Chelidonsäurelösung zusetzt: das Auftreten der charakteristischen Fällung zeigt an, das keine Chelidonsäure mehr im Filtrat vorhanden ist. Auf diese Weise kann man in einem Akt in der Zersetzungsflüssigkeit der primären Bleifällung die gesamte Chelidonsäure als reines Bleisalz gewinnen. Die Extraktion der trockenen, grob zerkleinerten Drogen wurde stets mit der 20fachen Menge Flüssigkeit ausgeführt. Am besten bewährte sich 0,2-N.-Essigsäure. Aus dem durch H_2S zerlegten Bleisalz wird die Chelidonsäure beim Einengen auf dem Wasserbade direkt krystallisiert erhalten. Bei Gegenwart sehr kleiner Mengen kann die ausbleibende

Krystallisation mit Erfolg durch Impfen in Gang gebracht werden. Das beste Mittel zum Umkrystallisieren ist 2-N.-Salzsäure unter Anwendung geringer Mengen von Tierkohle.

Die Ausbeute an reiner Säure betrug 50—75% der nach dem Ergebnis der Kalkmilchdestillation berechneten Menge.

IV. Physiologische Versuche.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, welche bei Hafer und Leitungswasser in einem Stoffwechselkäfig saßen, der ein quantitatives Sammeln des Harnes gestattete. Der Harn wurde alle 24 Stunden durch Abpressen abgegrenzt. Die Oxalsäurebestimmung wurde im wesentlichen nach der Aetherextraktionsmethode von E. Salkowski mit geringen Abweichungen ausgeführt: der Tagesharn wurde mit 20 ccm konzentrierter Salzsäure (spez. Gew. 1,19) versetzt und im Schacherl-Apparat mit Aether 24 Stunden lang extrahiert. Diese Zeit genügt, wie ad hoc angestellte Versuche ergaben, zur vollständigen Extraktion. Der Aetherextrakt wurde nach Zugabe von einigen Kubikzentimetern Wasser durch Abdampfen vom Aether befreit, die wässerige Lösung von braunen Schmieren abfiltriert, mit $CaCl_2$ und NH_3, dann mit Essigsäure versetzt, im bedeckten Becherglase mehrere Stunden auf dem Wasserbade digeriert und dann noch einige Stunden in der Kälte stehen gelassen. Der stets geringe, bräunliche, oft flockige Niederschlag wurde auf einem kleinen, aschefreien Filter gesammelt, gewaschen und dann mit heißer, verdünnter Salzsäure auf dem Filter behandelt. Der größte Teil der braunen Verunreinigungen blieb auf dem Filter zurück, welches gut ausgewaschen wurde. Das Filtrat wurde dann mit 2-N.-Natriumacetat versetzt, nochmals auf dem Wasserbade digeriert, das nunmehr sich rein ausscheidende Calciumoxalat nochmals auf einem aschefreien Filter gesammelt, gewaschen, das Filter im Platintiegel verascht, die Asche mit konzentrierter Schwefelsäure mehrmals abgeraucht und das Calciumsulfat gewogen.

Zur Chelidonsäurebestimmung wurde der Tagesharn mit 10%iger Bleizuckerlösung vollständig ausgefällt, der Niederschlag nach einigem Stehen zentrifugiert und auf der Zentrifuge noch zweimal mit reichlichen Mengen Wasser gewaschen. Die Destillation des so behandelten Bleiniederschlages mit Kalkmilch geschah genau wie bei den Pflanzenauszügen.

Versuch 1.
Kaninchen ♀, 3700 g.

Datum	Harnmenge	Oxalsäure ausgeschieden	Anmerkung
23./IV.	65 ccm	1,6 mg	
24./IV.	80 ccm	1,6 mg	0,2 g chelidons. Mg sbkt. injiziert; leichte Diarrhöe, sonst keine Erscheing.
25./IV.	56 ccm	1,7 mg	Normaler Stuhl

Versuch 2.
Kaninchen ♂. 3650 g.

Datum	Harnmenge	Im Kalkmilchdestillat der Bleifällung verbrauchte ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung	entsprechend Chelidonsäure	Anmerkung
13./VII.	62 ccm	0 ccm	0 mg	
14./VII.	58 ccm	47.85 ccm	147.7 mg	10 ccm chelidons. Mg. sbkt. injiziert, die nach Analyse 142,3 mg Chelidonsäure enthielten; 100% ausgeschieden
15./VII.	48 ccm	0.2 ccm	0 mg	
16./VII.	52 ccm	9.18 ccm	28.24 mg	0,5076 g Chelidonsäure mit Na_2CO_3 neutralis., per os; 5,6% ausgesch.
17./VII.	42 ccm	1.0 ccm	3.07 mg	

Die Molekulargewichtsbestimmungen und die Messung der Leitfähigkeit wurden im physikalisch-chemischen Institute des Herrn Professors Dr. Victor Rothmund unter Leitung des Herrn Dozenten Dr. Karl Wagner vorgenommen; beiden Herren statte ich auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank ab.

Literatur.

Probst, Annalen der Chemie 29 (1839), S. 116. Weppen, Jahresberichte der Chemie 1873, S. 856. Achiv der Pharmazie 202 (1880). S. 101, 193. E. Schmidt. Archiv der Pharmazie 224 (1886). S. 513. Frank Tutin. Journal of the Chemical Society 99 (1911). S. 1240. I. U. Lerch. Monatshefte für Chemie 5 (1884), S. 367. Haitinger und Lieben. Monatshefte für Chemie 5 (1884). S. 118. A. Peratoner. Chemiker-Zeitung 21/I (1897). S. 40. Claisen. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 24 (1891). S. 118. Willstätter und Pummerer. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 37 (1904), S. 3733, 3740. Baly. Collie und Watson. Journal of the Chemical Society 95 (1909). S. 144. Wilhelm Ostwald. Zeitschrift für physikalische Chemie 3 (1889). S. 400. Embden und Schmitz. Abderhaldens Handbuch der Arbeitsmethoden III, S. 912. E. Fischer und A. Speier Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 28 (1895). S. 3252. E. Salkowski. Zeitschrift für physiologische Chemie 29 (1900) S. 437.

Mitteilung aus dem Organischen Laboratorium
der Technischen Hochschule zu Berlin.

Ueber die Isolierung der wirksamen Schwefelkörper des Ichthyol-Rohöls und der verwandten bituminösen Teeröle.

Von Helmuth Scheibler.

(Eingegangen den 20. IX. 1919.)

Seitdem das Ichthyol im Jahre 1883 durch P. Unna in die Heilkunde eingeführt wurde, hat seine Anwendung dauernd zugenommen, was schon daraus hervorgeht, daß mittlerweile eine ganze Reihe ähnlicher Schwefelpräparate in den Handel gebracht worden sind. Trotz vieler Untersuchungen ist es bisher nicht gelungen, den wirksamen Bestandteil dieser Präparate zu isolieren und chemisch zu charakterisieren.

Zum Teil wurden diese Mißerfolge dadurch bedingt, daß die Untersuchungen sich auf die durch chemische Eingriffe stark veränderten Handelspräparate beschränkten, während deren Muttersubstanzen, die aus natürlich vorkommenden, schwefelreichen Bitumina gewonnenen Teeröle, seit den Untersuchungen von Baumann und Schotten[1]) keine weitere Bearbeitung fanden. Diese Teeröle, z. B. das Ichthyol-Rohöl, zeichnen sich gleichfalls durch einen hohen Schwefelgehalt aus. Die hauptsächlichsten Fundorte sind in Tirol: im Karwendelgebirge und am Achsensee, in der Schweiz: im Kanton Tessin und Neuchatel, in Oberitalien und in Südfrankreich.

Die das Bitumen führenden Schichten finden sich in Nestern und Lagern in Kalk und Dolomitgesteinen eingeschlossen, zuweilen liegen sie an der Oberfläche, manchmal müssen sie durch Eintreiben von Stollen zutage gefördert werden. Sie enthalten stets Reste von Fischen und Seetieren, gute Petrefakten von Ganoidfischen der Trias wurden z. B. in dem bitumenarmen, äußeren Schichten eines bituminösen Gesteines gefunden, das in der Nähe der Ortschaften Seefeld und Scharnitz in Tirol vorkommt. Dieser „Seefelder Oelstein" ist ein zum Rhät gehöriges Asphaltgestein, das in schiefrigen Einlagerungen den Hauptdolomit durchsetzt[2]). Er hat dunkelbraune bis schwarze Farbe und erweist sich als brennbar, wenn man eine Probe mit der Flamme in Berührung bringt. Hierbei macht sich ein eigentümlicher Geruch bemerkbar, der von einem durch die Zersetzung des Bitumens entstandenen Teeröl herrührt. Durch trockene Destillation des Seefelder Oelsteines und der ähnlichen bituminösen Gesteine anderer Herkunft werden neben reichlichen Mengen von Gasen diese Teeröle gewonnen.

[1]) E. Baumann und C. Schotten, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. (R) 17, 176 (1884).

[2]) H. v. Höfer, Das Erdöl und seine Verwandten. 3. Aufl. (1912), S. 211.

Es sind dunkelgefärbte, trotz des hohen spezifischen Gewichtes leicht bewegliche Flüssigkeiten von eigentümlichem Geruch. Sie bestehen zum Teil aus Kohlenwasserstoffen, enthalten aber reichliche Mengen von Schwefel, und zwar nicht in freiem Zustande, sondern in fester chemischer Bindung. Die bei der trockenen Destillation zurückbleibenden Gesteinsmassen sind kohlehaltig; es handelt sich also um einen analogen Vorgang wie bei der Gewinnung des Steinkohlenteeröles.

Seit alter Zeit wird in Seefeld in ziemlich primitiver Weise aus dem dort vorkommenden Oelstein ein derartiges Teeröl gewonnen, das den Namen Tierschenöl führt[1]). Es wurde schon im Mittelalter in der dortigen Gegend und den Nachbargebieten als Volksheilmittel bei rheumatischen Leiden verwandt. Weiter bekannt wurde das Seefelder Oel erst durch R. Schröter, der 1882 gelegentlich einer Reise dieses kennen lernte und sich persönlich von seiner Heilwirkung überzeugte. Er führte zuerst eine chemische Untersuchung des Oeles aus und stellte fest, daß Schwefel einen wesentlichen Bestandteil desselben bildet. Ferner behandelte er das Oel mit konzentrierter Schwefelsäure, wohl ursprünglich in der Absicht, um in Analogie mit der Petroleum- und Steinkohlenteeröl-Raffinierung das Oel von Verunreinigungen zu befreien. Hierbei stellte sich heraus, daß unter Erwärmung und Entwickelung von Schwefeldioxyd eine heftige Reaktion stattfand, bei der der größere Teil des Oeles in eine stark sauer reagierende, in Wasser lösliche Substanz übergeführt wurde. Dieses, als „Sulfosäure" angesprochene Produkt, eine schwarze, zähe, fadenziehende Masse, wurde von den nicht angegriffenen Oelanteilen getrennt, dann durch Lösen in Wasser und Wiederausfällen mit Kochsalz gereinigt. Die sauren Eigenschaften der Substanz konnten durch Basen neutralisiert werden, und die so erhaltenen „sulfosauren Salze" waren in Wasser noch erheblich leichter löslich als die Sulfosäure. Schröter bezeichnete seine Präparate mit dem Namen Ichthyol oder auch als ichthyolsulfosaures Natrium bzw. Ammonium[2]).

Eine klinische Untersuchung unternahm P. Unna trotz der wenig einladenden äußeren Eigenschaften, dem üblen Geruch und Geschmack. Seine Untersuchungen sind grundlegend geworden für die Verwendung dieses und ähnlicher Schwefelpräparate, die von nun an sich einer großen Beliebtheit erfreuen und in zahlreichen Fällen nicht nur äußerlich bei rheumatischen Leiden und Hautkrankheiten, sondern auch bei verschiedenen inneren Erkrankungen angewandt werden.

Auf Anregung Unna's führten Baumann und Schotten eine eingehende chemische Untersuchung des Ichthyols und des Ichthyol-Rohöles aus. Sie beschreiben letzteres als eine zwischen 100 und 255° siedende, eigentümlich riechende Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 0,865 mit neutraler Reaktion und nur ganz geringem Gehalt an Pyridinbasen und organischen Säuren. Sie erhielten bei der Analyse folgende Werte: 77,25—77,94% C, 10,5% H, 10.72% S, 1,1% N. Ueber die nach den Angaben Schröter's erhaltene „Sulfosäure" bemerken sie, daß dieselbe außer dem Schwefel der Sulfogruppe noch einen großen Teil des Schwefels direkt mit dem Kohlenstoff verbunden enthält. Das „Natriumsalz der Sulfosäure", erhalten durch Neutralisation der wässerigen Säurelösung, soll nach der vollständigen Trocknung folgende analytische Zusammensetzung haben: 55,05% C, 6,06% H, 15,27% S, 7,78% Na und 15,83% O. Baumann und Schotten

---

[1]) Vgl. O. Helmers, Dermatol. Studien, 20. 301 (1910).

[2]) R. Schröter, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. (R) 16, 1105 (1883); Ber. (R) 19, 375 (1886). — D. R. P. 35 216.

hielten das Produkt zunächst für eine einheitliche Verbindung und schrieben ihm die Formel: $C_{28}H_{36}S(SO_3H)_2$[1]) zu.

O. Helmers erkannte, daß das „ichthyolsulfosaure Ammonium" oder kurzweg Ichthyol genannte Präparat, das fabrikmäßig für therapeutische Zwecke nach dem Verfahren Schröter's hergestellt wird, eine viel kompliziertere Zusammensetzung hat, als Baumann und Schotten angenommen hatten. Wenn diese Autoren auch schon damit gerechnet hatten, daß ein Gemisch verschiedener Salze vorliegen könnte, so hatten sie doch die Möglichkeit nicht in Betracht gezogen, daß in dem Produkt auch noch Körper nicht salzartiger Natur enthalten sind. Die Trennung der wirklichen „sulfosauren Salze" von den neutralen, ebenfalls schwefelhaltigen Körpern gelang Helmers durch Extraktion des Präparates mit verschiedenen Lösungsmitteln. Durch Alkohol werden zunächst die sulfosauren Salze ausgezogen, dann gewinnt man die von ihm als „Sulfone" bezeichneten Körper durch Extraktion mit Chloroform oder Benzol[2]). Es sind dies in Wasser unlösliche, neutrale, aromatisch riechende, teils ölige, teils feste, stark schwefelhaltige Körper. Im wesentlichen sind diese Substanzen wohl identisch mit dem ursprünglichen Oel, vielleicht liegen auch teilweise Polymerisationsprodukte desselben vor. Merkwürdigerweise bleiben die „Sulfone" nicht ungelöst zurück, wenn man Ichthyol mit Wasser in Berührung bringt, vielmehr erhält man dabei anscheinend eine homogene Lösung. Das beruht darauf, daß die konzentrierte wässerige Lösung der sulfosauren Salze befähigt ist, die Sulfone in Lösung zu bringen. Diese Eigenschaft erstreckt sich auch auf andere Körper[3]). Es liegt hier eine ähnliche Erscheinung vor wie bei der Fähigkeit einer Seifenlösung Kresol „wasserlöslich" zu machen. Ebenfalls erinnert das Ichthyol in diesem Verhalten an das Türkischrotöl[4]). Man spricht hier also besser von einer Emulsion statt von einer eigentlichen Lösung. Weder die „sulfosauren Salze" noch die „Sulfone" sind chemisch einheitliche Verbindungen. Ein Teil der Säuren bildet mit Erdalkalien, Schwermetallen und organischen Basen in Wasser lösliche, ein anderer Teil unlösliche Salze. Die leicht löslichen Erdalkalisalze haben einen höheren Schwefel- und Metallgehalt als die schwerlöslichen[5]). Die Destillation der neutralen Körper zeigt, daß eine Reihe von Verbindungen vorliegt, die sich durch den Siedepunkt, das spezifische Gewicht und den Schwefelgehalt voneinander unterscheiden[6]).

Ebenso wie das aus dem Seefelder Steinöl gewonnene Ichthyol bestehen auch eine ganze Reihe ähnlicher Präparate wie das Ichthammon, Ichthynat, Isarol, Liasol, Petrosulfol, Piscarol, Pisciol, Saurol[7]), Trasulfan und andere aus dem Einwirkungsprodukt von Schwefelsäure auf schwefelreiche Teeröle, die gleichfalls aus bituminösen Gesteinen in ähnlicher Weise gewonnen werden. In ihren äußeren Eigenschaften unterscheiden sich die Teeröle und die in den Handel gebrachten Präparate wenig voneinander. Auch bei einer qualitativen chemischen Untersuchung sind die größten Aehnlichkeiten vorhanden, nicht nur

[1]) E. Baumann und C. Schotten, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. (R) 17, 176 (1884).

[2]) O. Helmers, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 27 (R) 914 (1892). — D. R. P. 76 128.

[3]) O. Helmers, Chem. Centralblatt 1897, II, 1076.

[4]) D. Holde, Unters. d. Kohlenwasserstofföle u. Fette 3. Aufl. (1918), S. 647.

[5]) O. Helmers, Chem. Centralblatt 1900, II, 462. — D. R. P. 112 630.

[6]) O. Helmers, Dermatol. Studien 20, 308 (1910).

[7]) Med. Klin. 12, 1272 (1916). (Jahrbuch der Chemie 1917, S. 235.)

bei dem als Ausgangsmaterial dienenden Teeröl[1]), sondern auch bei den fertigen Präparaten. Diese bestehen wieder aus den Ammoniumsalzen von Sulfosäuren und neutralen Schwefelkörpern, die miteinander eine wässerige Lösung oder Emulsion zu bilden befähigt sind. In dem Bestreben, die verschiedenen Präparate voneinander unterscheiden zu können, sind eine Reihe vergleichender analytischer Untersuchungen ausgeführt worden. In denselben wird das Hauptgewicht auf die Bestimmung des Schwefelgehaltes gelegt, und zwar wird hier noch zwischen oxydiertem oder sulfonisch gebundenem Schwefel der Sulfosäuren und nicht oxydiertem oder Sulfidschwefel unterschieden. Außerdem kommt noch eine kleine Menge Sulfatschwefel aus Beimengungen von Ammoniumsulfat vor. Die Bestimmung des oxydierten Schwefels wurde so ausgeführt, daß zunächst die Menge des Ammoniaks ermittelt wurde. Unter der Annahme, daß jedes Molekül Ammoniak an eine Sulfosäuregruppe gebunden ist, ergab sich hieraus ein Wert für den in den Sulfogruppen enthaltenen Schwefel. Aus der Differenz des Gesamtschwefels und des oxydierten Schwefels unter Berücksichtigung des als Sulfat noch vorhandenen ergab sich dann die Menge des Sulfidschwefels[2]).

Der Gehalt an Sulfidschwefel ist nun ausschlaggebend für die Bewertung eines Präparates. Denn er entspricht den neutral reagierenden typischen Schwefelkörpern, die sich schon in den Rohölen vorfinden, und nur durch die sulfosauren Salze in Lösung gebracht werden. Nach Untersuchungen Unna's kommt den neutralen Körpern hauptsächlich die therapeutische Wirkung zu. Wie anzunehmen, liefern die Teeröle mit höherem Schwefelgehalt auch ichthyolartige Präparate mit entsprechend hohem Gehalt an sulfidisch gebundenem Schwefel, während Teeröle mit geringem Schwefelgehalt zwar wohl Präparate bei der Sulfurierung liefern können, die einen hohen Gesamtschwefelgehalt aufweisen, aber die Menge an Sulfidschwefel läßt sich hierdurch nicht vermehren.

Die Analyse liefert also wohl ein Mittel, die einzelnen Schwefelpräparate voneinander zu unterscheiden, doch gibt sie wenig Anhaltspunkte über die eigentliche Zusammensetzung derselben. Wenn man auch die Gesamtmenge des sulfidisch gebundenen Schwefels kennt, so weiß man doch nicht, ob verhältnismäßig wenig Substanzen mit hohem Schwefelgehalt oder ob größere Mengen entsprechend schwefelärmerer Substanzen vorhanden sind. Man ist also noch völlig im unklaren über die Natur der typischen Schwefelkörper des Ichthyols und verwandter Präparate.

Ich stellte mir die Aufgabe, die bituminösen, schwefelreichen Teeröle einer genauen chemischen Untersuchung zu unterziehen, und die einzelnen schwefelhaltigen Verbindungen zu isolieren. Ein derartiger Versuch schien mir mehr Aussicht auf Erfolg zu bieten, als die bis jetzt unternommene Untersuchung des Ichthyols. Denn durch die Einwirkung von Schwefelsäure wird die ohnehin schon komplizierte Zusammensetzung der Teeröle ein noch verwickelteres Gemisch der verschiedenartigsten Substanzen liefern. Die Reaktion verläuft außerdem unter starker Erwärmung und

[1]) Ueber ein aus einem in Toskana vorkommenden Schiefergestein gewonnenes schwefelreiches Teeröl berichtet F. Marino-Cuco und Tonolli, Gazz. chim. Ital. 39, II, 575 (1910).

[2]) R. Thal, Apoth.-Ztg. 1906, 431; 1907, 952. — E. Schmidt und H. Beckurts, Arch. d. Pharm. 1912, 478.

Entwickelung von Schwefeldioxyd, also wird sicher ein Teil des Oeles weitgehend zersetzt und verharzt. Dann scheinen ja die schon im Teeröl enthaltenen typischen Schwefelkörper mit sulfidartig gebundenem Schwefel die therapeutisch wichtigsten Bestandteile der ichthyolartigen Präparate zu sein. Ist erst einmal die Frage der Zusammensetzung des Ausgangsmaterials des Ichthyols und seiner Verwandten gelöst, so ergibt sich deren Zusammensetzung von selbst, denn es wird dann verhältnismäßig leicht sein, festzustellen, welche Produkte die einzelnen Bestandteile der Teeröle bei Behandlung mit Schwefelsäure liefern.

Für meine Untersuchungen standen mir drei verschiedene Oelmuster zur Verfügung, von denen zwei aus Tirol, das dritte aus Südfrankreich stammten.

Zunächst versuchte ich das Rohöl unter vermindertem Druck zu fraktionieren. Die zuerst siedenden Anteile lassen sich ohne Schwierigkeit abdestillieren, dann beginnt aber das Oel bei stärkerem Erhitzen stark zu schäumen, so daß die Destillation nur unter besonderen Vorsichtsmaßregeln durchführbar war; augenscheinlich tritt eine starke Zersetzung ein. Um die niedrig siedende Fraktion (unter 200° unter normalem Druck siedend) von den übelriechenden Körpern zu befreien, destillierte ich diese über Natrium. Das Natrium überzog sich mit einer dunkelbraunen Masse. Gründlicher und schneller als durch Natrium ließ sich die Entfernung der übelriechenden Beimengungen durch Behandlung mit Natriumamid bewirken. Dasselbe leistete auch die gemeinsame Einwirkung von Natrium und Ammoniak auf das Oel. Die Untersuchung der an Natrium gebundenen Produkte zeigte nun, daß nicht nur Körper mit ausgesprochen sauren Eigenschaften wie organische Säuren, Phenole und Mercaptane hier vorlagen, sondern bei der Zersetzung mit Wasser wurden auch in wässerigen Alkalien unlösliche destillierbare Oele gebildet, die unangenehmen Geruch und starke Neigung zu Kondensationen aufweisen. Wahrscheinlich liegen hier Kohlenwasserstoffe mit sauren Methylengruppen vor, wie sie Cyclopentadien, Inden und Fluoren besitzen. Inden kann aus dem Steinkohlenteer auch in derselben Weise, nämlich mittels Natriumamid oder Natrium und Ammoniak als Natriumverbindung, abgeschieden werden[1]). — Bei der Behandlung der Gesamtmenge des Rohöles mit Natrium oder mit Natriumamid stellt sich heraus, daß die Temperatur, bei der die Reaktion ausgeführt wurde, nicht zu hoch gewählt werden durfte. Sonst traten Zersetzungen größerer Mengen ein unter Abspaltung von Natriumsulfid. — Nachdem das Oel soweit gereinigt war, daß von neuem zugesetztes Natrium blank blieb, wurde es mit indifferenten organischen Lösungsmitteln wie Aether und Petroläther von den Natriumeinwirkungsprodukten getrennt. Schüttelte man nun mit Wasser aus, so fand nur sehr langsam eine Trennung der wässerigen Schicht von der Oellösung statt. Die wässerige Schicht schäumte wie Seifenlösung und emulgierte einen Teil des Oeles. Es lagen wahrscheinlich die Natriumsalze von Naphtensäuren vor, die sich genau so wie die höheren Fettsäuren verhalten.

[1]) Weißgerber, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 42, 569 (1909).

Um diesen Uebelstand zu vermeiden, und auch um ein Reinigungsverfahren zu haben, bei dem billigere Materialien angewandt werden, was besonders für eine Verwendung in größerem Maßstabe in Betracht kommt, wurde das Rohöl einer Behandlung mit Natronkalk unterworfen. Die Temperatur konnte ohne Gefahr höher gewählt werden als bei dem Verfahren mit Natrium. In der Form des Natronkalks, der leicht pulverisiert werden kann, tritt Natriumhydroxyd mit größerer wirksamer Oberfläche mit dem Oel in Reaktion als bei Verwendung der entsprechenden Menge von zerkleinertem Aetznatron. Kaliumhydroxyd ist weniger geeignet, da es bei der beim Versuch angewandten Temperatur bereits geschmolzen ist. Durch Behandlung mit Natriumhydroxyd bzw. mit Natronkalk werden aus dem Rohöl im wesentlichen dieselben Substanzen entfernt, wie durch das andere Verfahren, immerhin wirkt Natrium intensiver. Die Gegenwart von Kalk hat den Vorteil, daß sich die Naphtensäuren als in Aether unlösliche und mit Wasser keine Emulsionen liefernde Kalksalze abscheiden.

Es empfiehlt sich auf eine Vorbehandlung mit Natronkalk, wodurch die Hauptmenge der Verunreinigungen entfernt wird, noch eine Behandlung mit Natrium unter Durchleiten von Ammoniak folgen zu lassen. Man kommt nun mit einer viel geringeren Menge Natrium aus, als wenn man das Rohöl ausschließlich in dieser Weise reinigt, außerdem ist die Gefahr der Zersetzung unter Natriumsulfidabspaltung geringer. — Es folgt nun noch eine mehrmalige Extraktion mit verdünnter Salzsäure, um die basischen Produkte zu entfernen. — Das in der beschriebenen Weise gereinigte Oel ist von hellerer Farbe als das Rohöl, es hat den unangenehmen Geruch verloren und läßt sich ohne Schwierigkeit und ohne daß Zersetzung eintritt, unter vermindertem Druck destillieren.

Das destillierte Oel enthält aber noch eine geringe Menge sauerstoffhaltiger Substanzen. Von diesen konnte es durch Behandlung mit Aethylmagnesiumchlorid befreit werden. Dieses reagiert mit den sauerstoffhaltigen Körpern unter Bildung von Substanzen, die wieder befähigt sind mit Natrium in Reaktion zu treten. Wahrscheinlich enthält das vorgereinigte Oel noch Ketone und diese werden durch die Magnesiumhalogenalkylverbindung in tertiäre Alkohole übergeführt. Magnesiumjodalkyle sind nicht geeignet, da sie leicht Jod abspalten, das mit dem Oel unter Bildung von Substitutionsprodukten reagiert[1]).

Nach Zersetzung der Organomagnesiumverbindungen und Destillation des Oeles über Natrium erhält man nun ein hellgelbes Oel, von nicht unangenehmem Geruch, das nur noch aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Schwefel besteht.

Dieses „gereinigte, bituminöse, schwefelreiche Teeröl" läßt sich auf der Haut leicht verreiben und scheint stark in dieselbe einzudringen. Es ist mischbar mit Fetten und Oelen und wird durch Seifenlösung emulgiert. Nach bisher vorliegenden Versuchen hat es die gleiche Wirksamkeit wie das

[1]) Ueber das Vorkommen von Ketonen in Steinkohlen- und Braunkohlen-Teeröl; vergl. Heusler, Ber. 28, 488 (1895).

Ichthyol. Da es aber nicht den unangenehmen Geruch der im Handel befindlichen Präparate hat und vor allem nicht die dunkelgefärbten verharzten Substanzen enthält, die die Anwendung des Ichthyols und seiner Ersatzmittel sehr erschwert, so soll es nun technisch hergestellt und in den Handel gebracht werden[1]).

Das gereinigte Oel läßt sich leicht in eine Anzahl von Fraktionen zerlegen, die sich in ihren chemischen Eigenschaften sehr ähnlich verhalten. Charakteristisch sind vor allem die Reaktionen aus denen sich die Anwesenheit stark ungesättigter Substanzen ergibt. Dagegen ist der in ihnen enthaltene Schwefel chemisch auffallend indifferent. Erst bei stärkeren Eingriffen, die mit einer Sprengung des molekularen Gefüges verbunden sind, wird der Schwefel befähigt, sich mit Metallen zu verbinden.

Mit konzentrierter Schwefelsäure findet unter Erwärmung und Entwickelung von Schwefeldioxyd die Abscheidung dunkelgefärbter Massen statt. Es ist dies die vom Rohöl her bekannte Bildung von Sulfosäuren unter teilweiser Verharzung. Verdünnt man das Oel mit Aether oder Petroläther, kühlt mit Eis und setzt vorsichtig konzentrierte Schwefelsäure zu, so färbt sich diese braunrot. Beim Zusammenbringen mit rauchender Salpetersäure erfolgt sofort Zersetzung unter Feuererscheinung. Daher kann die Carius'sche Methode zur Bestimmung des Schwefelgehaltes nicht angewandt werden. Beim Versuch explodierten die Rohre sofort. Da die niedrig siedenden Fraktionen wegen ihrer Flüchtigkeit auch nicht mit Natriumsuperoxyd quantitativ zersetzt werden, so mußte auf eine der Methoden zurückgegriffen werden, die auf der Verbrennung in einer Sauerstoffatmosphäre beruhen. Als geeignet erwies sich die Methode von Marcusson u. Dösch er[2]).

Qualitativ ist der Schwefel durch Erhitzen mit Kalium nachweisbar. Während Natrium mit dem siedenden Oel nicht reagiert, findet durch Kalium Abspaltung von Kaliumsulfid statt. — Kaliumpermanganat in wässeriger oder wässerig-acetonischer Lösung wird durch das Oel stark reduziert. — Halogene wirken ebenfalls stark ein; bei vorsichtigen Reaktionsbedingungen entstehen eigentümlich aromatisch riechende Produkte.

Besonders interessant ist die Farbstoffbildung mit Phenanthrenchinon. Wird ein Tropfen irgendeiner der Fraktionen mit einer Lösung einer geringen Menge dieses Ketons in viel Eisessig vermischt, alsdann mit Eis gekühlt, und nun ein Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugegeben, so entsteht eine violettrote Färbung. Nach dem Aufgießen läßt sich mit Chloroform ein gelblichbrauner Farbstoff extrahieren. Die Lösung des Oeles in Eisessig gibt mit Schwefelsäure ohne Zusatz von Phenanthrenchinon nur hellgelbrote Farbe. — Die gleiche Färbung mit Phenanthrenchinon und Schwefelsäure geben die substituierten Thiophene, wie z. B. Isopropylthiophen[3]) und Butylthiophen[4]), während das

[1]) Das oben beschriebene Verfahren ist zum D. R. P. angemeldet; Schweizer Patent No. 81 694, Klasse 116 h.

[2]) Chem.-Ztg. 1910, 34, 417; vgl. auch D. Holde, Unters. d. Kohlenwasserstofföle und Fette. 3. Aufl. (1918), S. 112.

[3]) V. Meyer, Thiophengruppe (1888), S. 47.

[4]) V. Meyer, Thiophengruppe (1888), S. 48.

Thiophen selbst einen grünen Farbstoff liefert. (Laubenheimer'sche Reaktion.)

Da verschiedene Reaktionen, vor allem die zuletzt erwähnte Farbstoffbildung mit Phenanthrenchinon und Schwefelsäure auf die Anwesenheit von Thiophenkörpern hinwiesen, so wurde versucht, Methoden zur Isolierung derselben in Anwendung zu bringen. Da die Thiophenkörper und die Benzolkohlenwasserstoffe in ihrem Verhalten sehr große Aehnlichkeit haben, und sich nur dadurch von ihnen unterscheiden, daß sie den verschiedenen Eingriffen gegenüber reaktionsfähiger sind, so mußte auf diesen Umstand besonderes Gewicht gelegt werden. Ich habe mich folgender Methoden bedient:

1. Reaktion mit Quecksilbersalzen,
2. Reaktion mit Halogenen,
3. Reaktion mit organischen Säurechloriden und Säureanhydriden unter Vermittelung von Aluminiumchlorid.

Am günstigsten erwies sich die letzte Methode. Sie führte zur Isolierung eines reinen Thiophenkörpers, wenn eine bestimmte Arbeitsweise inne gehalten wurde. Diese bestand darin, daß Aluminiumchlorid und das organische Säurechlorid — als solches wurde Acetylchlorid gewählt — in nicht ausreichender Menge mit der Oelfraktion in Reaktion gebracht und bei niedriger Temperatur gearbeitet wurde.

Es gelang so, den Thiophenkörper aus der Fraktion vom Siedepunkt 170—180° als Acetylverbindung zu isolieren. Er war frei von Benzolabkömmlingen und lieferte mit salzsaurem Semicarbazid ein krystallisiertes Derivat, dessen Analyse den exakten Nachweis lieferte, daß ein reiner Thiophenkörper aus dieser Oelfraktion isoliert worden war. Es war dies das Semicarbazon eines Propyl-acetyl-thiophens oder einer homologen Verbindung wie eines Trimethyl-, Methyl-aethyl- und Isopropyl-acetyl-thiophens.

Derselbe Körper konnte aus den entsprechenden Fraktionen der drei verschiedenen Oelmuster isoliert werden. Da die Oelproben gereinigte Oele lieferten, deren chemisches Verhalten völlig übereinstimmte, Unterschiede waren nur in den relativen Mengen der einzelnen Bestandteile vorhanden, so kann man sie zu derselben Klasse schwefelhaltiger Teeröle rechnen. Sie enthalten als typische Schwefelkörper Homologe des Thiophens. Wenn auch die Isolierung der Thiophenkörper bis jetzt nur in beschränktem Umfange durchgeführt worden ist, so ist doch kein Zweifel vorhanden, daß sich in ähnlicher Weise noch eine ganze Anzahl weiterer Vertreter dieser Körperklasse aus den schwefelreichen bituminösen Teerölen wird gewinnen lassen.

Außer dem Thiophen sind bis jetzt im Steinkohlenteeröl nur noch das Methyl- und das Dimethyl-thiophen aufgefunden worden und zwar in geringer Menge, etwa 0,5%. Einige der von mir untersuchten Oele bestehen aber zur Hälfte aus Thiophenkörpern. Die daneben vorhandenen Kohlenwasserstoffe gehören zur Hauptsache der Benzolreihe an, doch sind auch in geringer Menge wasserstoffreichere Reihen zugegen.

Ueber die Natur der bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf die Rohöle entstehenden Säuren kann man sich nun auch be-

stimmtere Vorstellungen machen. Thiophen liefert hierbei eine Mono- und eine Di-sulfosäure, doch verharzt ein Teil. Bei den Homologen des Thiophens tritt die Verharzung noch mehr in den Vordergrund. Ebenfalls ist bei dieser Reaktion die Entwickelung von Schwefeldioxyd beschrieben. — Neben Sulfosäuren der Thiophenkörper können auch noch Einwirkungsprodukte von Schwefelsäure auf Aethylen-Kohlenwasserstoffe vorliegen: saure und neutrale Alkylschwefelsäureester, die mit Basen Salze der sauren Alkylschwefelsäureester liefern[1]). — Wenn die Thiophenkörper schon bei der Behandlung mit Schwefelsäure eine reichliche Verharzung zeigen, so ist dies in noch weit höherem Maße bei den Körpern vom Indentypus der Fall, die durch das Reinigungsverfahren entfernt werden. Die schwarze Farbe der aus den Rohölen hergestellten Präparate beruht auf der Anwesenheit derartiger verharzter Substanzen.

Von den bisher untersuchten drei Oelproben sind die Versuche mit einem aus Südfrankreich stammenden bituminösen Teeröl, das zur Darstellung des „Isarols" dient, bereits veröffentlicht worden[2]). Es folgt hier die Beschreibung der Versuche mit „Ichthyol-Rohöl" (Oelprobe I) und einem anderen ebenfalls aus Seefeld in Tirol stammenden bituminösen Teeröl (Oelprobe II).

Oelprobe I.

Bei der Verarbeitung von 500 g Ichthyol-Rohöl mit 100 g Natronkalk wurden an vorgereinigtem Oel 380 g erhalten und nach der vollständigen Reinigung mit Aethylmagnesiumchlorid und Natrium folgende Fraktionen gewonnen:

1.	Fraktion,	Sdp. $_{760}$	110—120°	1,9 g
2.	..	..	120—130°	5,1 g
3.	..	..	130—140°	12,1 g
4.	..	..	140—150°	10,0 g
5.	..	..	150—160°	10,3 g
6	..	..	160—190° . . . . ca.	25 g
7.	..	Sdp $_{15}$	95—150°	70 g
8.	..	..	150—200°	80 g
9.	..	..	200—250°	80 g
10.	..	..	250—280°	25 g
				319,4 g

Die Gesamtausbeute an reinem Oel war also eine bessere, als bei dem „französischen Steinöl"[1]): auch begann die Destillation schon bei niedrigerer Temperatur; an unter 100° bei 15 mm Druck siedenden Fraktionen waren ungefähr gleich große Mengen vorhanden, ferner waren höher siedende Anteile (Sdp. $_{15}$ 250—280°), die in der Vorlage teilweise fest wurden, in diesem Oele in besonders reichlicher Menge enthalten. Diese letzte Fraktion zeigte sehr starke Fluoreszenz.

Die entsprechenden Fraktionen beider Oele hatten die größten Aehnlichkeiten in ihren Reaktionen wie z. B. bei der Laubenheimer'schen Probe mit Phenanthrenchinon und Schwefelsäure. In der analytischen Zusammensetzung, vor allem im Schwefelgehalt, waren keine großen Unterschiede vorhanden.

[1]) F. Heusler, Ber. 28, 498 (1895).
[2]) H. Scheibler, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 48, 1820 (1915).

Eine Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 120—150° gab folgende Werte:

0,1334 g Substanz: 0,3674 g CO_2 und 0,1240 g H_2O.
0,2017 g Substanz: 0,1940 g $BaSO_4$.

Gefunden: 75,11% C
10,40% H
13,21% S

98,72%

Ferner wurde eine Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 150—180° analysiert:

0,1520 g Substanz: 0,4261 g CO_2 und 0,1372 g H_2O.
0,1595 g Substanz: 0,1440 g $BaSO_4$.

Gefunden: 76,45% C
10,10% H
12,40% S

98,95%

Es ist anzunehmen, daß das Oel sauerstoffrei war; die analytischen Werte, vor allem bei der Schwefelbestimmung, fallen meist etwas zu niedrig aus. Die Gesamtmenge des gereinigten Ichthyolöles hatte einen Schwefelgehalt von 10,2%.

Das spezifische Gewicht der Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 120—150° betrug bei 20° 0,891; die Gesamtmenge hatte $d_{20} = 0{,}954$.

Einwirkung von Acetylchlorid und Aluminiumchlorid auf die Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 150—180°.

Die Reaktion wurde in ähnlicher Weise ausgeführt wie beim „französischen Steinöl". — 5 g der Fraktion vom Sdp. 150—180° mit 12,4% S (zur Hälfte aus Propylthiophen bestehend angenommen) wurde nach Verdünnung mit 20 ccm Petroläther vom Sdp. 30—40° mit 0,8 g Acetylchlorid (1 Mol.), der Hälfte der erforderlichen Menge, und 2,6 g Aluminiumchlorid (2 Mol.) bei 0° in Reaktion gebracht. Nach 4 Stunden wurde die Flüssigkeit von dem dunkelbraunroten Aluminiumchloridanlagerungsprodukt abgegossen, noch mehrmals mit kleinen Portionen Petroläther ausgewaschen und hierauf sofort Eis in kleinen Stücken zugegeben, und das bei der Zersetzung gebildete aromatisch riechende Oel mit Aether extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Sodalösung, hierauf mit Wasser gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Der Petroläther wurde nun langsam unter Anwendung eines Fraktionieraufsatzes verdampft und das zurückbleibende Oel unter vermindertem Druck fraktioniert. Es wurden folgende Fraktionen erhalten:

Vorlauf, Sdp. $_{12}$	55—80°	0,5 g
1. Fraktion „	115—125°	1,1 g
2. „ „	140—200°	0,7 g
Rückstand		0,2 g

Die Fraktion vom Sdp. $_{12}$ 140—200° besteht vielleicht aus Thiophenkörpern mit zwei Acetylgruppen[1]). — Die 1. Fraktion (Hauptfraktion) wurde nochmals destilliert und dann analysiert:

0,1514 g Substanz: 0,3700 g CO_2 und 0,1026 g H_2O.
0,1214 g Substanz: 0,1422 g $BaSO_4$.

[1]) Vgl. V. Meyer, Thiophengruppe S. 160.

Gefunden:	66,65% C	7,58% H	16,09% S
Berechnet für Butyl-acetothienon (182,2):	65,84% C	7,74% H	17,60% S
Berechnet für Propyl-acetothienon (168,2):	64,21% C	7,19% H	19,07% S.

Bei nochmaliger Behandlung des nicht angegriffenen Oeles mit der gleichen Menge Acetylchlorid und Aluminiumchlorid wurde eine Acetylverbindung erhalten, die nach der Destillation 9,35% Schwefel enthielt. — Es ist also hier eine Anreicherung an Thiophenkörpern dadurch erzielt worden, daß zunächst die nicht ausreichende Menge von Acetylchlorid in Anwendung gebracht wurde.

Semicarbazon des Propylacetothienons.

0,43 g Semicarbazid-hydrochlorid (1 Mol.) und 0,51 g Natriumacetat ($C_2H_3O_2Na + 3\ H_2O$) wurden vermischt und in der eben ausreichenden Menge Wasser gelöst; hierzu wurde 0,7 g (1 Mol.) der Acetylverbindung mit 16,09% Schwefel gegeben und soviel Methylalkohol hinzugefügt, daß eben Lösung erfolgte. Die Flüssigkeit blieb in einem verschlossenen Gefäß 5 Tage bei 37° stehen. Die Ausbeute am Rohprodukt betrug 0,71 g; nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol wurden 0,30 g erhalten, die analysiert wurden:

0,1250 g Substanz: 0,2470 g CO_2 und 0,0728 g H_2O.
0,1453 g Substanz: 0,1384 g $BaSO_4$.
5,19 mg Substanz: 0,837 ccm N bei 18° und 769 mm Druck über 50iger Kalilauge.

Gefunden:	53,89% C	6,52% H	19,14% N	13,08 % S
Berechnet für $C_{10}H_{15}ON_3S$ (225,22):	53,28% C	6,71% H	18,66% N	14,24% S
für $C_{10}H_{17}ON_3S$ (239,24):	55,17% C	7,16% H	17,57% N	13,40% S

Aus den Werten dieser Analysen kann man schließen, daß das Semicarbazon eines Propylacetothienons vorliegt, dem kleinere Mengen von Propylacetophenonsemicarbazon beigemengt sind. Natürlich können verschiedene Isomere und Gemische derselben in dem Produkt enthalten sein.

Die zweite Krystallisation, die durch Verdampfen der methylalkoholischen Lösung erhalten wurde, hatte folgenden Schwefelgehalt:

0,1208 g Substanz: 0,1133 g BSO_4.
Gefunden: 12,88 % S

Der Wert stimmt mit demjenigen der ersten Krystallisation überein; ein Zeichen dafür, daß man den Thiophenkörper durch Umkrystallisieren nicht von dem beigemengten Benzolkörper befreien kann.

Ferner wurde die Darstellung des Oxims versucht. Es entsteht auch beim Vermischen einer alkoholischen Lösung der Acetylverbindung mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von mit Soda neutralisierter Hydroxylamin-hydrochlorid-lösung in molekularen Mengen bei längerem Stehen. Es wurde nach dem Verdampfen des Alkohols ausgeäthert; doch konnte das so gewonnene stickstoffhaltige Oel nicht zum Krystallisieren gebracht werden.

Einwirkung von Acetylchlorid und Aluminiumchlorid auf die Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 130—140°.

Die Reaktion wurde in der gleichen Weise wie bei der anderen Fraktion mit 10 g Oel ausgeführt, die mit 1,75 g Acetylchlorid und 6,0 g Aluminiumchlorid behandelt wurden. Es wurden folgende Fraktionen, nachdem ein Vorlauf übergegangen war, erhalten:

1. Fraktion, Sdp. $_{12}$	110—120°	2,45 g
2. „ „	140—160°	1,1 g
3. „ „	160—200°	0,7 g
Rückstand		1,3 g

Von der ersten Fraktion wurde eine Schwefelbestimmung ausgeführt (nach Carius):

0,1285 g Substanz: 0,1434 g $BaSO_4$.
Gefunden: 15,33% S

Da in dieser Oelfraktion vom Sdp. $_{760}$ 130—140° nur ein niedriges Thiophenhomologes vielleicht Dimethylthiophen vorhanden sein kann, so enthält die Acetylverbindung viel zu wenig Schwefel, da Dimethylthiophen einen Schwefelgehalt von 28,6% hat.

Auch diese Acetylverbindung lieferte ein krystallisiertes Semicarbazon, das nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol in schön ausgebildeten Nadeln erhalten wurde, die einen ziemlich scharfen Schmelzpunkt: 205—207 °(unkorr.) hatten, während sonst die Semicarbazone der anderen Fraktionen ganz unscharf schmelzen und viel weniger gut ausgebildete Krystalle aufwiesen[1]).

Einwirkung von Quecksilberchlorid und Natriumacetat auf die Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 130—140°.

Die Reaktion wurde in gleicher Weise ausgeführt wie sie von Steinkopf für ββ- und αα-Dimethyl-thiophen beschrieben worden ist[2]). — 1 g Oel (als 0,5 g Dimethylthiophen enthaltend angenommen) gelöst in 40 ccm Alkohol wurden mit 37 g einer 10%igen alkoholischen Quecksilberchloridlösung und 7,5 g einer 33%igen Natriumacetatlösung versetzt. Am Boden des Gefäßes setzte sich bald ein krystallinischer Körper ab. Nach 20stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde filtriert und die Krystalle mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen: 0,55 g. Beim Verdunsten des Aethers blieben 0,15 g eines krystallinischen Produktes zurück. Der ausgewaschene Körper (0,4 g) löste sich nur teilweise in siedendem Alkohol; beim Erkalten der filtrierten Lösung schieden sich 0,15 g in gut ausgebildeten Krystallen ab, die den Schmelzpunkt 189 bis 193° besaßen.

In Betracht kommt vielleicht ein Derivat eines Aethylthiophens; die bekannten Derivate der Dimethyl-thiophene (Thioxene) haben niedrigere Schmelzpunkte[2]).

---

[1]) Die erhaltenen krystallisierten Körper sollen zu ihrer Identifizierung mit synthetisch hergestellten Produkten verglichen werden. Mit derartigen Versuchen habe ich mich mit Unterstützung einiger Mitarbeiter beschäftigt und werde die Resultate demnächst veröffentlichen.

[2]) Steinkopf, Liebig's Annalen 403, 64 und 65 (1913).

Oelprobe II.

Wie bei dem oben beschriebenen Versuche wurden 500 g Rohöl mit 100 g Natronkalk behandelt. Nach der weiteren Vorreinigung mit Natrium und Ammoniak und Destillation unter vermindertem Druck wurde 203 g vorgereinigtes Oel erhalten. Nach der vollständigen Reinigung mit Aethylmagnesiumchlorid und nachheriger Destillation über Natrium wurde 173 g gereinigtes Oel gewonnen und dieses zunächst unter normalem Druck dann unter 18 mm destilliert:

1. Fraktion,	Sdp. $_{760}$	147—160°	2,1 g
2. „	„	160—170°	2,6 g
3. „	„	170—180°	7,0 g
4. „	„	180—190°	5,3 g
5. „	„	190—200°	11,5 g
6. „	Sdp. $_{18}$	70— 80°	3,4 g
7. „	„	80— 90°	8,0 g
8. „	„	90—100°	7,9 g
9. „	„	100—110°	8,2 g
10. „	„	110—120°	8,7 g
11. „	„	120—130°	10,5 g
12. „	„	130—140°	9,6 g
13. „	„	140—150°	11,7 g
14. „	„	150—160°	10,2 g
15. „	„	160—170°	9,8 g
16. „	„	170—180°	14,3 g
17. „	„	180—200°	29,2 g
18. „	„	200—220°	6,2 g
19. „	„	220—240°	3,4 g
Rückstand und Verluste			3.4 g
			173,0 g

Die Oelprobe II zeigte erhebliche Unterschiede von dem oben beschriebenen „Ichthyol-Rohöl", trotzdem beide aus bituminösen Gesteinen gewonnen worden sind, die aus derselben Gegend stammen. Unter 147° siedende Anteile sind in diesem Oele nicht enthalten; von höher siedenden Bestandteilen ist sehr wenig vorhanden. Vor allem ist aber die Gesamtausbeute an gereinigtem Oel viel geringer als beim Ichthyol-Rohöl. Es scheint viel unzersetztes Bitumen in dem Rohöl enthalten zu sein. — Das chemische Verhalten, vor allem die typische Reaktion mit Phenanthrenchinon und Schwefelsäure, war die gleiche wie bei den anderen Oelen. Doch war der Schwefelgehalt geringer. Zum Vergleich wurde die Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 170—180° analysiert:

0,1044 g Substanz: 0,0497 g $BaSO_4$.
Gefunden: 6,54% S

Entsprechend dem geringeren Gehalt an Thiophenkörpern war auch die Dichte niedriger, sie betrug 0,839 bei 20°.

Einwirkung von Acetylchlorid und Aluminiumchlorid auf die Fraktion vom Sdp. $_{760}$ 170—180°.

4 g der Oelfraktion (zu einem Viertel aus Propylthiophen bestehend angenommen) wurde mit 0,6 g Acetylchlorid und 1,1 g Aluminiumchlorid (je 1 Mol. auf 0,5 g Propylthiophen berechnet)

in der angegebenen Weise behandelt. Es wurden folgende Fraktionen bei der Destillation der Acetylverbindung erhalten:

Vorlauf	0,15 g
Hauptfraktion, Sdp.$_{17}$ 120—135°	0,47 g
Rückstand	0,50 g

Die Hauptfraktion gab folgenden Wert bei der Schwefelbestimmung (nach Carius):

0,1347 g Substanz: 0,1528 g $BaSO_4$.

Gefunden:	15,58% S
Berechnet für Butyl-acetothienon (182,2)	17,60% S
Berechnet für Propyl-acetothienon (168,2)	19,07% S

Da nach dem Siedepunkt der Oelfraktion kein höheres Thiophenhomologes vorhanden sein kann, so ist die Acetylverbindung noch durch ein Acetophenonderivat verunreinigt. Doch ist hier die Anreicherung des Thiophenkörpers in hervorragendem Maße gelungen, da die ursprüngliche Oelfraktion mit 6,5% Schwefel nur etwa 25% davon enthielt.

Die Entstehung eines krystallisierten Semicarbazons wurde ebenso wie bei den Acetylverbindungen aus den beiden anderen Oelproben festgestellt.

Die hier beschriebenen Versuche wurden bereits vor dem Kriege ausgeführt. Wegen Schwierigkeiten bei der Materialbeschaffung konnte ich die Untersuchung mit den gleichen Oelmustern nicht fortsetzen. Ich habe nun eine ganze Reihe bituminöser Teeröle untersucht, die während des Krieges in Deutschland aus einheimischen, bituminösen Gesteinen gewonnen worden sind. Alle sind schwefelhaltig und verlieren den Schwefel nicht bei dem von mir angewandten Reinigungsverfahren, mithin liegen Thiophenkörper vor. Doch ist deren Menge in den meisten Fällen so gering, daß sich die Isolierung derselben nicht lohnt. In letzter Zeit ist mir aber ein Schieferteeröl zur Verfügung gestellt worden, dessen Ausgangsmaterial aus dem Karwendelgebirge stammt, und das einen annähernd gleich hohen Schwefelgehalt wie das Ichthyol-Rohöl besitzt. Ferner beginnt es bereits bei 80° zu sieden und bei der Destillation unter normalem Druck geht die Hälfte unter 200° über. Es eignet sich also in hervorragendem Maße für die Untersuchung der einfachen Thiophenhomologen. Dieses Schieferteeröl wurde nach dem Francke-Tern-Verfahren gewonnen. „Dasselbe strebt die Gewinnung eines primären Produktes an, indem die fossilen Brennstoffe in einer besonders dazu konstruierten rotierenden Destillationstrommel in Gegenwart von überhitztem Wasserdampf Temperaturen ausgesetzt werden, welche unter 550° C. liegen. Dadurch wird die Zersetzung des primären Produktes in das sekundäre vermieden, so daß die Gewinnung von sogenanntem Kokereiteer ausgeschaltet wird. Letzterer entsteht bekanntlich als sekundäres Produkt aus dem primären durch Berührung mit hellglühenden Wänden.“[1]).

---

[1]) R. Tern, Petroleum 14, 96 (1918); Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 52, 1836 (1919); vergleiche auch die von F. Fischer und

Zusammenfassung.

1. Die typischen Schwefelkörper der durch trockene Destillation von schwefelreichen, bituminösen Gesteinen erhaltenen Teeröle sind Derivate des Thiophens.

2. Die verschiedenen bituminösen Teeröle enthalten im wesentlichen dieselben Substanzen, sie unterscheiden sich nur durch die Mengenverhältnisse derselben. — Es gibt Teeröle, z. B. das oben beschriebene Ichthyol-Rohöl, die zur Hälfte aus Thiophenkörpern bestehen; während bis jetzt das Vorkommen von Thiophen, Methyl- und Dimethyl-thiophen im Steinkohlen- und Braunkohlenteeröl nur in geringer Menge bekannt war.

3. Durch das beschriebene Reinigungsverfahren können aus den dunkelgefärbten, unangenehm riechenden Rohölen hellgelbe, angenehm riechende Oele gewonnen werden, die nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Schwefel enthalten.

4. Durch verschiedene Reaktionen, vor allem durch gleichzeitige Behandlung mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid, in nicht ausreichender Menge, können Derivate des Thiophens in chemisch reinem Zustande aus den gereinigten Oelen erhalten werden. Hieraus ergibt sich auch für solche Oele, die verhältnismäßig wenig Thiophenkörper enthalten, ein Verfahren zur Anreicherung derselben.

Von großem Interesse würde eine physiologische Untersuchung der gereinigten Oele sein. Wahrscheinlich beruht die therapeutische Wirkung der rohen Steinöle und der durch Sulfurierung erhaltenen Präparate auf den typischen Schwefelkörpern mit sulfidisch gebundenem Schwefel[1]), die jetzt als Thiophenkörper erkannt sind. Auch zeigt Thiophen ähnliche pharmakologische Wirkungen wie Ichthyol. S. Fränkel spricht schon die Vermutung aus, daß die Schwefelkörper des Ichthyols vielleicht Derivate des Thiophens sein könnten[2]).

W. Gluud beschriebene Gewinnung von „Tieftemperaturteer" durch Tieftemperatur-Verkokung von Steinkohle. (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 52, 1035 (1919).

[1]) P. Unna, „Ichthyol und Resorcin als Repräsentanten der Gruppe reduzierender Heilmittel"; vgl. auch O. Helmers, Dermatol. Studien 20, 303, 308.

[2]) S. Fränkel, Arzneimittelsynthese 3. Aufl. (1912), S. 681. Hefter, Pflüger's Archiv 39, 420. (V. Meyer, Thiophengruppe 1888, S 26.)

Gesunden, kräftigen, deutschen Geist atmet die

Deutsche Geschichte

dem deutschen Volke und seiner Jugend erzählt

von

Richard Kabisch.

Gefallen in Flandern als 46jähriger Freiwilliger an der Spitze seiner Kompagnie.

Mit 60 Originalzeichnungen von Professor Hans Kohlschein.

Elftes bis dreizehntes Tausend.

1. Teil: **Im alten Reich.** Von den Cimbern u. Teutonen bis zu Friedrich dem Großen.

2. Teil: **Das neue Reich.** Von der franz. Revolution bis zum Ausbruch des Weltkrieges.

Gr. 8°. 508 Seiten. 1918.

Preis, in einen Geschenkband gebunden, 8,50 Mark
und der gegenwärtige Teuerungszuschlag des Sortimenters.

Verlag von Vandenhoeck & Ruprecht in Göttingen.

Einbanddecken

zum Archiv der Pharmazie

von 1891 bis jetzt, in guter Ausführung, Kaliko-Bezug mit vorgedrucktem Titel und Rückentitel in Goldschrift.

Preis pro Stück 1,— M., mit Jahreszahl 1,50 M., Porto 20 Pfennig.

Zu beziehen vom

Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW 87.

Börsenbuchdruckerei Deuter & Nicolas Berlin Mitte Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 258. Heft 2.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1920.

Ausgegeben den 8. Juli 1920.

INHALT.

Seite

F. Lehmann, Zur Gehaltsbestimmung von Chinapräparaten . . 85

A. Heiduschka, Ueber Morphinbestimmung 91

J. Herzig und Hedwig Ortony, Ueber die vollkommen methylierte Chinasäure 91

August Eberhard, Ueber die Synthese des inaktiven Ephedrins bzw. Pseudoephedrins 97

E. Anneler, Ueber eine neue Methode zur Bestimmung der Gesamt-Nebenalkaloide, sowie des Narkotins und des Papaverins in Opiumpräparaten vom Typus des Pantopons 130

H. Solereder, Zur Struktur der Leguminosenschalen, insbesondere über das Vorkommen von Kieselkörpern in ihnen 138

Em. Emmanuel und M. Papavasilion, Pharmakochemische und drogognostische Untersuchung von Plantago coronopus L. . 142

J. Gadamer, Zur Kenntnis der Chelidoniumalkaloide 148

Eingegangene Beiträge.

K. H. Bauer und K. Th. Hedinger, Ueber Chelerythrin.
J. Gadamer, Ueber die Kantharolsäure.
E. Schmidt, Ueber das Pseudothiohydantoin.

(Geschlossen den 28. VI. 1920.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie“ wird infolge der behördlichen Einschränkung des Papierverbrauches im laufenden Jahre nur in vier Heften erscheinen.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN

Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut
der Universität Königsberg.

Zur Gehaltsbestimmung von Chinapräparaten.

Zweite Mitteilung.

Von F. Lehmann.

Die viel bearbeitete Frage der geeignetsten Methode zur Alkaloid-Gehaltsbestimmung in Chinarinde und Chinapräparaten ist in erster und letzter Linie ein Streit um das brauchbarste Extraktionsmittel. Die einen, darunter besonders De Vrij[1]), befürworten die Extraktion mit verdünnter Säure und heben als besonderen Vorzug dieses Verfahrens hervor, daß die Alkaloide in ausgezeichneter Reinheit gewonnen werden. Die anderen, darunter H. Meyer[2]), empfehlen: organische Lösungsmittel (Chloroform-Aether) in alkalischer Mischung, da nur hiermit eine vollständige Erschöpfung der Droge erreichbar sei. Das erhaltene Rohalkaloidgemisch soll alsdann von den reichlich in das organische Lösungsmittel übergehenden Fremdstoffen durch nachträgliche Säurebehandlung befreit werden. Dem letzteren Modus entsprechen die Gehaltsbestimmungen des Arzneibuches für Chinarinde und -präparate.

Ueber eine auf Veranlassung von Herrn Professor Rupp angestellte Untersuchung wurde in einer ersten Mitteilung berichtet. Es wurde dort ein Säureextraktionsverfahren der Chinarinde[3]) be-

[1]) Ztschr. f. analyt. Chem. 25, 598.

[2]) Ztschr. f. analyt. Chem. 22, 292; dieses Archiv 1882, 721 und 812.

[3]) Dieses Archiv 253, 397. 3 g Chinarindenpulver werden in einem 100-g-Fläschchen mit 60 g 1%iger Salzsäure 2 Minuten kräftig geschüttelt und 15 Minuten lang unter öfterem Schütteln stehen gelassen. Darauf filtriert man 50 g durch ein mit einem Uhrglase bedecktes Filter in eine 200-g-Flasche, gibt 25 g Chloroform und 50 g Aether zu, schüttelt durch, alkalisiert mit 10 g offizineller Natronlauge, schüttelt 2 Minuten kräftig durch und läßt öfters schüttelnd 10 Minuten lang stehen. Sodann stellt man die Flasche auf den Kopf, läßt die alkalisch-wässerige Flüssigkeit bis auf 2—3 ccm abfließen, fügt 0,5—1 g Traganth zu, schüttelt bis zur Ballung und gießt durch wenig Watte 40 g der Chloroformätherlösung (= 2 g Rinde) in ein gewogenes Kölbchen ab. Darauf destilliert man das Lösungsmittel auf dem Wasserbade ab, nimmt den Rückstand mit 5 ccm Alkohol auf und verdampft diesen. Nunmehr trocknet man 10—15 Minuten auf dem Wasserbade nach, läßt im Exsikkator erkalten und wiegt. Wägerückstand × 50 = Prozentgehalt der Rinde.

Zur maßanalytischen Bestimmung löst man den Alkaloidrückstand durch gelindes Erwärmen in 10 ccm Alkohol, fügt 10 ccm $^1/_{10}$-N.-Salzsäure, 50 ccm Wasser und 3 Tropfen Methylrot (0,2 = 100) hinzu und titriert den Säureüberschuß mit $^1/_{10}$-N.-Lauge zurück.

1 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl = 0,0309 g Alkaloid.

Gefundene Alkaloidmenge × 50 = Prozentgehalt der Rinde.

schrieben, das exakte und quantitative Vergleiche beider Bestimmungsarten gestattet. Es wurde gezeigt, daß das mit Alkali-Chloroformäther ausgeschüttelte Sauerfiltrat der Rinde einen nahezu farblosen krystallinen Verdunstungsrückstand liefert, der ohne weitere Reinigung übereinstimmende Werte für gravimetrischen und titrimetrischen Alkaloidbefund liefert. Es wird also unmittelbar ein recht reines Alkaloidgemisch gewonnen. Die Extraktion der alkalisch durchfeuchteten Rinde mit Chloroformäther nach dem Arzneibuche liefert dagegen einen gelb bis bräunlich gefärbten, firnisartig amorphen Alkaloidrückstand, der einer wiederholten Ausschüttelungsreinigung bedarf. Bemerkenswerterweise wird dadurch aber eine befriedigende Uebereinstimmung zwischen Wägung und Titration nicht erreicht.

Die im Sauer-Verfahren ermittelten Alkaloidwerte sind durchaus konstant und unter sich von besserer Uebereinstimmung als die im Chloroformalkali-Verfahren gewonnenen (l. c.). Sie sind aber je nach Rindenart um ein Fünftel bis ein Drittel niedriger als letztere. Hieraus erhellt, daß es sich nicht um eine mehr oder minder zufällige Unvollkommenheit der Rindenerschöpfung durch Sauerextraktion handeln kann, sondern daß man zwei Arten von alkaloiden Inhaltsstoffen der Chinarinde zu unterscheiden hat, nämlich:

1. säurelösliche — durch Säuren (und organische Solventien) extrahierbar,
2. säureunlösliche — nur durch organische Solventien extrahierbar.

Hieraus folgt weiter, daß man Chinarinden und -präparate nicht allein nach ihrem Gesamtalkaloid-Gehalt bzw. dem Chloroform-Alkaliverfahren (D. A.-B.). sondern auch nach dem im Sauerverfahren ermittelten Gehalt an säurelöslichen Alkaloiden bewerten kann — um so mehr, als die chemisch und physiologisch wohlcharakterisierten krystallinen Chinaalkaloide sicherlich den säurelöslichen zugehören.

Die Bestimmung der letzteren ist nicht nur einfacher, sondern auch präziser, unter Umständen die allein präzise, weil die im Chloroformverfahren den Gesamtalkaloiden sich beimengenden Extraktivstoffe durch Mehrfach-Ausschüttelungen in nicht vollkommener Weise abtrennbar sind.

An China-Extrakten und hochprozentiger Rinde wird dargetan werden, daß die Herausschaffung indifferenter Extraktivstoffe aus dem Chloroformauszug sich nicht ohne Alkaloidverlust bewerkstelligen läßt. So erklärt sich die Erfahrungstatsache, daß namentlich die Bestimmung der „Gesamtalkaloide" in Chinapräparaten nach dem Alkali-Chloroformverfahren des Arzneibuches mit Unsicherheiten behaftet ist.

Die altbekannte, bislang unverständliche Tatsache, daß sauerwässerige Chinapräparate (Extractum Chinae fluidum D. A.-B.) alkaloidärmer sind als die Ausgangs-Chinarinden, konnten wir dahin aufklären, daß diese Präparate von den alkaloiden Inhaltsstoffen der Chinarinde eben nur jene enthalten, die den „säure-

löslichen" zugehören und im Sauer-Verfahren bestimmbar sind. Gesamtalkaloidgehalt und Gehalt an säurelöslichen Alkaloiden sind also bei diesen Präparaten identisch. Deren Bestimmung durch Chloroformalkali-Extraktion gibt sich als besonders unzweckmäßig zu erkennen, weil dadurch Fremdstoffe in den Alkaloidauszug hineingedrängt werden, die hernach nur mühsam und unvollkommen wieder entfernt werden können.

Wenn wir hiernach die Gehaltsbestimmung durch Sauerextraktion empfehlen, so wird man dahin mit uns übereinstimmen, daß dieselbe zwecks einheitlicher Bewertung gleichermaßen auf Rinde und Präparate angewendet werden muß. Hiergegen verstoßen, wenn auch unbeabsichtigterweise, die geschätzten Bestimmungsweisen von G. Fromme[1]).

Fromme beabsichtigt, wie das Arzneibuch, eine Bestimmung der Gesamtalkaloide. Seine Verfahren fußen auf der These, daß eine völlige Extraktion der Chinaalkaloide nur durch „Aufschluß" mit verdünnter Salzsäure erzielt werden könne. Diese aller Erfahrung entgegenstehende Annahme war schon in unserer ersten Mitteilung experimentell widerlegt worden. Ueberdies ist sie aus Fromme's Bestimmungsweise auch keineswegs ableitbar. Nach dieser wird die Rinde mit verdünnter Salzsäure infundiert und das erkaltete Infusionsgemisch nach Alkalisierung mit Chloroformäther extrahiert. Es liegt also in letzter Linie gar keine Sauerextraktion, sondern eine Extraktion mit organischem Lösungsmittel in alkalischer Mischung vor. Demgemäß wird auch hier wie dort ein gefärbtes und stark verunreinigtes amorphes Rohalkaloidgemisch gewonnen. Fromme-Verfahren und Arzneibuchverfahren der Rinden-Bestimmung sind sich durchaus prinzipiengleich und liefern auch gleiche Gesamtalkaloidbefunde. Ein ökonomischer Vorzug von Fromme's Verfahren ist die Verwendung von nur 2,5 g Rinde statt 12 g.

Die Chinapräparate bzw. deren Abdampfrückstände, welche das Arzneibuch direkt mit alkalischer Chloroform-Aethermischung auszieht, setzt Fromme gleichfalls mit verdünnter Salzsäure an. Er behandelt dann aber nicht wie bei der Rinde das gesamte Sauergemisch, sondern nur das Sauerfiltrat mit Lauge und Chloroformäther weiter. In dieses können daher allein noch die säurelöslichen Alkaloide übergehen. Diese sind wohl, wie erwähnt, bei den sauerwässerigen Chinapräparaten identisch mit den nach dem Arzneibuch zu bestimmenden Gesamtalkaloiden, nicht aber bei den spirituösen Extrakten und Tinkturen. Es ist also prinzipiell durchaus nicht gleichgültig, ob man letztere nach dem Arzneibuche (Chloroformalkali-Verfahren) oder nach Fromme (Sauer-Extraktionsverfahren) bestimmt, was hiermit hervorgehoben sei.

Wir stehen voll und ganz zu Fromme's Bestimmungsweisen der Chinapräparate, da ihnen die größere Präzision und Einfachheit der Sauerextraktion eigen ist. Konsequenterweise muß dann aber auch die Rinde am gleichen Maßstab gemessen werden. Das ist bei Fromme's diesbezüglicher Vorschrift nicht der Fall.

[1]) Jahresberichte Caesar & Loretz, Halle.

China-Extrakte.

Fluidextrakt D. A.-B.: Aus einer Chinarinde, deren Alkaloidgehalt nach dem Chloroformverfahren D. A.-B. und Fromme 7% (Gesamtalkaloide), nach unserem Sauerverfahren 5,5% (säurelösliche Alkaloide) betrug, wurde nach dem Arzneibuch mit glycerinhaltigem sauerwässerigem Menstruum ein Fluidextrakt bereitet. Wie vorgeschrieben, war mit dem Ausziehen so lange fortgefahren worden, bis eine Probe des Auszuges auf Zusatz von Natronlauge nicht mehr getrübt wurde.

Der Alkaloidgehalt dieses Extraktes betrug:

nach dem Chloroformverfahren D. A.-B. . . . . 4,95—5,0%
nach dem Sauerverfahren Fromme[1]) . . . . . 4,90—5,0%

Die Befunde beider Verfahren sind übereinstimmend und erreichen annähernd den in der Rinde ermittelten Gehalt an säurelöslichen Alkaloiden.

In einem gekauften Fluidextrakt D. A.-B. (Merck) wurden an Alkaloiden gefunden:

im Chloroformverfahren D. A.-B. (Doppelausschüttelung)
gewogen . . . . . 4,5—4,55%
titriert 4,40%
im Sauerverfahren Fromme (Einfachausschüttelung)
gewogen 4,45%
titriert 4,32%

Man sieht, daß das Sauerverfahren auf erheblich einfachere Weise zum gleichen Resultat führt wie das Arzneibuchverfahren. Des weiteren ergibt sich, daß eine nach unserem Sauerverfahren bestimmte Rinde unmittelbar erkennen läßt, welcher Alkaloidgehalt von dem sauerwässerigen Fluidextrakt der Rinde zu erwarten ist. Der im Chloroform-Alkaliverfahren ermittelte Gesamtalkaloidgehalt der Rinde vermag hierüber nichts auszusagen, da die Menge der säurelöslichen Rindenalkaloide schwankt und namentlich bei hochprozentigen Rinden stark abfällt.

Gesamtalkaloidgehalt (I) nach D. A.-B. ermittelt und Gehalt der säurelöslichen Alkaloide (II) von vier verschiedenen Rinden waren:

	I.	II.
a)	7,8—8,0%	6,0—6,1%
b)	6,95%	5,4—5,5%
c)	7,1%	5,4—5,5%
d)	11,1%	7,1%

Die Forderung des Arzneibuches, das von einer mindestens 6,5%igen Rinde ein mindestens 3,5%iges Fluidextrakt verlangt, ist hiernach als sehr bescheiden zu bezeichnen.

Fluidextrakt Ph. Helv.: Das Extrakt des Schweizer Arzneibuches wird mit Alkohol bereitet, der eine Totalextraktion der Alkaloide herbeizuführen vermag. Demgemäß wird von einer 6,5%igen Rinde ein mindestens 6%iges Extrakt gefordert. Daß diese Forderung durchaus berechtigt ist, tat J. Herzog dar,

[1]) Fromme's Vorschrift für Fluidextrakt. Jahresberichte Caesar & Loretz.

der aus einer 5,64%igen Rinde ein Extrakt von 5,61% Alkaloid erhielt.

1. Alkaloidbefund im Chloroformverfahren (Gesamtalkaloide):
   gewogen . . . . . 5,7 – 6,1%
   titriert 5,4%
2. Alkaloidbefund im Sauerverfahren (säurelösliche Alkaloide):
   gewogen . . . . . 4,25 – 4,5%
   titriert 4%

Zu letzterer Bestimmung wurden in einer Arzneiflasche 3 g Extrakt mit 57 g 1%iger Salzsäure einige Minuten lang kräftig geschüttelt, über Nacht stehen gelassen und alsdann filtriert. Oder es werden 3 g Extrakt im Erlenmeyer-Kolben zur Entfernung des Alkohols auf Halbvolum eingedunstet[2]) und mit 1%iger Salzsäure auf 60 g ergänzt, mehrere Minuten durchgeschüttelt und alsbald filtriert.

Entsprechend unserer Gruppierung der Chinaalkaloide in säurelösliche und säureunlösliche (nur organischlösliche) differieren also bei diesem Fluidextrakt die Alkaloidbefunde von Chloroformverfahren und Sauerverfahren.

Ein Teil der im alkoholischen Extrakte gelösten Alkaloide wird durch Salzsäure ausgeschieden und geht nicht in das Sauerfiltrat über. Damit ist wie für Chinarinde auch für die alkoholischen Chinapräparate Fromme's Annahme, daß nur Salzsäure eine quantitative Auslösung der Chinaalkaloide herbeizuführen vermöge, widerlegt.

Wässeriges Extrakt D. A.-B.: Je 3 g von zwei Extraktproben wurden mit Chloroformäther in alkalischer Mischung ausgeschüttelt und ein aliquoter Teil der Alkaloidlösung verdunstet, der Rückstand gewogen, dann in $^1/_{10}$-N.-Säure gelöst und titriert.

Ebensolche Proben wurden nach Fromme's Vorschrift für wässeriges Chinaextrakt (l. c.) mit salzsaurem Wasser warm angeschüttelt, ein aliquoter Teil des Filtrates mit Alkali-Chloroformäther ausgeschüttelt, der Alkaloid-Verdunstungsrückstand gewogen, in $^1/_{10}$-N.-Säure gelöst und titriert.

Alkaloidbefunde:

	Chloroformverfahren:		Sauerverfahren:	
	Wägung	Titration	Wägung	Titration
I.	12,75 – 12,85%	11,4%	10,5%	10,2 – 10,3%
II.	11,5%	10,5%	9,2 – 9,35%	9,2%

Das Sauerverfahren liefert wiederum also sehr reine Alkaloidauszüge, wie die Uebereinstimmung von Wägung und Titration dartut. Die Werte liegen aber um etwa 1% niedriger wie der für Gesamtalkaloid maßgebliche titrimetrische Befund des Chloroformverfahrens. Eine Identität beider Befunde besteht also auch hier nicht.

---

[2]) Unterläßt man das Verjagen des Alkohols oder läßt das Sauergemisch nicht etwa 15 Stunden stehen, so werden etwas größere Mengen indifferenter Extraktivstoffe in das Sauerfiltrat und weiterhin in den Alkalichloroformauszug hinübergeschleppt, wie daraus hervorgeht, daß die Spanne zwischen Wägung und Titration des Alkaloidrückstandes sich vergrößert. Der titrimetrische Befund betrug in solchen Fällen gleichfalls 4%, der gewichtsanalytische dagegen 5%.

Chinatinktur D. A.-B.: Bei der Alkaloidbestimmung nach dem Arzneibuch ergab eine selbstbereitete Chinatinktur den erfahrungsmäßigen Mißstand, daß sich untrennbar emulgierende Gemische bildeten. Zur Ausschüttelung mit Alkali-Chloroformäther wurden daher 20 g Tinktur mit 10 g Wasser auf 20 g eingekocht und dann ohne Zusatz von absolutem Alkohol mit Chloroform-Aether und Lauge ausgeschüttelt. Aliquote Teile der Alkaloidlösung wurden sodann teils direkt verdunstet, gewogen bzw. titriert, teils einer Nachreinigung durch sukzessive Ausschüttelung mit 1%iger Salzsäure und Chloroform-Sodalösung unterworfen.

Des weiteren wurden nach Fromme's Vorschrift die Alkaloide aus der wie oben vorbehandelten Tinktur nicht aus alkalisierter, sondern aus salzsaurer Lösung mit Chloroformäther ausgeschüttelt. Der Alkaloidrückstand wurde dann teils direkt, teils nach nochmaliger Reinigungsausschüttelung gravimetrisch wie titrimetrisch bestimmt.

Alkaloidbefunde:

1. nach Ausschüttelung aus alkalischer Lösung (Arzneibuchprinzip)
   ohne Nachreinigung, gewogen 1,23—1,24%, titriert 1,0—1,04%
   mit „ „ 1,01% „ 0,80%
2. nach Ausschüttelung aus saurer Lösung (nach Fromme)
   ohne Nachreinigung, gewogen 1,11—1,12%, titriert 0,78%
   mit „ „ 0,92% „ 0,78%

Man sieht, daß im Sauerverfahren bereits nach einmaliger Ausschüttelung Titrationswerte gewonnen werden, welche bei der Ausschüttelung aus alkalischer Lösung erst nach einer weiteren Säureausschüttelung erzielt werden. Durch letztere wird aber, wie der Vergleich der gravimetrischen und titrimetrischen Werte lehrt, durchaus nicht nur der Gehalt an indifferenten Verunreinigungen, sondern auch an alkaloiden Stoffen gesenkt. Es ergeben sich also wiederum folgende Schlüsse:

1. Die Sauerextraktion von Chinarinden und -präparaten liefert niedrigere Alkaloidbefunde als die Extraktion aus alkalischen Gemischen.

2. Unterwirft man die aus alkalischen Gemischen gewonnenen Alkaloidauszüge einer Nachreinigung durch Sauerausschüttelung, so kommt nebst indifferenten Stoffen auch ein Teil der Alkaloide in Abgang. Die Alkaloidbefunde beider Verfahren gelangen dadurch in mehr oder minder weitgehende Uebereinstimmung.

Ueber Morphinbestimmung.

Von A. Heiduschka.

Angeregt von anderer Seite möchte ich meiner früher[1]) angegebenen Korrekturformel für die Morphinbestimmung des Deutschen Arzneibuches noch die einfache Form anfügen:

$$M = 0{,}9646\,m + 0{,}0268$$

worin m der gefundene Wert ist und M der korrigierte. Diese einfache Formel läßt sich in der Praxis ohne weiteres verwenden. Daraus läßt sich übrigens berechnen, daß die Korrektur = 0 wird, wenn m = 0,7571 beträgt, ein Wert, der ja praktisch kaum in Betracht kommt, und die Korrektur wird um so größer, je kleiner m wird, eine Feststellung, die ja mit den experimentellen Erfahrungen übereinstimmt.

Würzburg, am 28. Oktober 1919.

Ueber die vollkommen methylierte Chinasäure.

Von J. Herzig und Hedwig Ortony.

Die Chinasäure erwies sich bis jetzt gegen die vollkommene Alkylierung sehr widerstandsfähig. Nur der Methylester[2]) und der Monomethylätherester[3]) waren bisher dargestellt worden.

Mit Rücksicht auf die von Herzig und Tiring[4]) beim Skoparin gesammelten Erfahrungen haben wir die Methylierung nach der Methode von Irvine versucht. In der Tat gelang es, auf diesem Wege zur vollkommen methylierten Chinasäure zu gelangen. Die weiteren Ergebnisse beim Studium dieses Tetramethyläther-esters ließen aber leider sehr viel zu wünschen übrig, und ist namentlich die glatte Enthydrierung vollkommen mißlungen.

Bei der Darstellung wurde folgender Weg eingeschlagen: 10 g Chinasäure wurden mit 15 g Silberoxyd und 45 g Jodmethyl 36 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach Beendigung der Operation wurde unter Zusatz von Methylalkohol das überschüssige Jodmethyl abdestilliert und der Rückstand mit Methylalkohol erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde je nach der Konsistenz entweder im Vakuum oder bei 100° bis zur Konstanz getrocknet und der Methoxylbestimmung unterworfen.

Der Gang der Einwirkung möge aus folgender Zusammenstellung ersehen werden:

---

[1]) Dieses Archiv Bd. 253, S. 464.
[2]) Ber. 1343 (1906); dieses Archiv 244, 42 (1906).
[3]) Dieses Archiv 245, 78 (1907).
[4]) M. 39, 253 (1918).

Nach 1 maliger Behandlung:
Rückstand zum Teil krystallinisch . . . . . 16,59% OCH_3
Nach 3 maliger Behandlung:
Rückstand amorph, fest, zerreibbar . . . . . 27,53% ..
Nach 5 maliger Behandlung:
Rückstand wird dünnflüssiger . . . . . 36,30% ..
Nach 7 maliger Behandlung:
Rückstand dünnflüssig . . . . . 44,88% ..
Nach 9 maliger Behandlung:
Rückstand dünnflüssig . . . . . 51,22% ,,

Bei weiterer Behandlung kamen bereits Krystalle zum Vorschein.

Das Reaktionsprodukt wurde dann mit Methylalkohol oder Petroläther kalt angerührt, wobei die Krystalle mit mehr oder weniger amorpher Substanz gemengt ungelöst zurückblieben, während die Lauge nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels weiter behandelt werden konnte. Bei der weiteren Behandlung spielte sich der Vorgang ganz ähnlich ab, und so konnten dann weitere Mengen der Krystalle gewonnen werden. Durch einen unglücklichen Zufall konnten wir nicht so weit kommen, zu konstatieren, ob außer dem krystallisierten Aetherester noch irgend ein anderes Reaktionsprodukt isolierbar wäre. Wir können daher nur angeben, daß bei konsequenter weiterer Behandlung aus 20 g Chinasäure in drei Stadien 14 g Aetherester vom richtigen Schmelzpunkt erhalten wurden, während der Rest verloren ging. Diese Ausbeute ist nicht sehr gut in Anbetracht dessen, daß man theoretisch 27,3 g zu erhalten hätte.

Der Aetherester ist sowohl aus Methylalkohol als aus Petroläther in sehr schön ausgebildeten Krystallen zu erhalten. Die Krystalle erwiesen sich aus den beiden Lösungsmitteln als identisch.

Herr Dr. Marchet hatte die Güte, diese Krystalle im Mineralogisch-petrographischen Institut der Universität Wien zu untersuchen, und teilt uns folgendes mit:

„Die Krystalle zeigen eine rhombische Figur; zur Annahme einer niedrigeren Symmetrieklasse als rhombisch-bipyramidal fehlen die nötigen Anhaltspunkte. Die Krystalle bilden nach der c-Achse gestreckte Säulen, an denen vorherrschend m (110) und n (011) entwickelt sind. Ziemlich häufig findet sich die Fläche b (010) als schmales, langgestrecktes Rechteck. Seltener trifft man die kleinen, rhombisch geformten Flächen r (101) an.

In der folgenden Tabelle sind angeführt: Die arithmetischen Mittel der goniometrischen Messungen, die arithmetischen Mittel der Differenzen zwischen Beobachtungsmittel und den einzelnen Beobachtungen (als mittlere Fehlergrenze), dann die Anzahl der Kanten, an denen die Messungen vorgenommen wurden und schließlich die Winkel, welche die Berechnung ergibt. Die ersten vier Zahlen dieser Kolonne wurden durch Ausgleich der zusammengehörigen beobachteten Winkel [z. B. 2 mal Winkel (m : b) + Winkel (m : m) = 180°] gefunden.

Aus den mit * versehenen wurde das Parameterverhältnis berechnet. Die drei letzten Zahlen dieser Kolonne wurden zur Kontrolle der Beobachtungen aus dem gefundenen Parameterverhältnis berechnet

$$a : b : c = 0.6741 : 1 : 0{,}5960.$$

Flächen	Winkel beobachtet	Mittlere Fehlergrenze	Anzahl der gemessenen Kanten	Winkel berechnet
m : b = 110 : 010 . .	55° 59′	± 20′	16	56° 1′*
m : m = 110 : 110 . .	67° 54′	± 17′	12	67° 58′
n : b = 011 : 010 . .	59° 16′	± 6′	7	59° 12¼′*
n : n = 011 : 011 . .	61° 43′	± 8′	4	61° 35½′
n : m = 011 : 110 . .	73° 14′	± 14′	5	73° 22¼′
r : n = 101 : 011 . .	49° 58′	—	1	49° 56¾′
r : m = 101 : 110 . .	56° 40′	—	1	56° 41′

Die optischen Eigenschaften der Krystalle deuten ebenfalls auf das rhombische Krystallsystem.

Ebene der optischen Achsen ∥ b (010) — Spitze Mittellinie $\gamma \parallel$ a Achse. Stumpfe Mittellinie $\alpha \parallel$ c Achse. Durch m (110) monosymmetrisches Interferenzbild mit seitlichem Austritt von γ. 2 V klein."

Der Aetherester besaß im reinsten Zustande einen Schmelzpunkt von 56—58°, und die bei der Analyse erhaltenen Daten sind folgende:

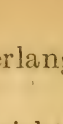
4.066 mgr vakuumtrockene Substanz. 8.27 mg CO_2 und 3.19 mg H_2O — 0.2035 g Substanz. 0.4117 g CO_2 und 0.1590 g H_2O — 0.1207 g Substanz nach Zeisel. 0.5385 g AgJ — 0.1165 g Substanz nach Zeisel, 0.5251 g AgJ.

Berechnet für $C_6H_7(OCH_3)_4COOCH_3$:		Gefunden:	
C	54.96	55.47	55.08
H	8.39	8.77	8.08
OCH_3	59.16	58.88	59.40

Der reine Aetherester destilliert im Vakuum nicht ohne spurenweise Zersetzung. Das zeigt sich am Geruch und daran, daß das Destillat nach dem Erstarren keine ganz feste Konsistenz mehr besitzt. Auf eine Tonplatte gestrichen, lieferte der Aetherester aber sofort den richtigen Schmelzpunkt. Bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck war die Zersetzung begreiflicherweise stärker. Doch war auch hier eine quantitativ starke Zersetzung selbst bei der Wiederholung der Destillation kaum wahrzunehmen.

Der Aetherester erwies sich als optisch aktiv. Die Bestimmungen sind mit dem Apparat von Lippich ausgeführt worden und ergaben in benzolischer Lösung (5%ig und 10%ig) eine spezifische Drehung von $\alpha_D = -18{,}5$.

Verseifung: Die Verseifung geschah vorerst mit Alkali, nach dem Verseifen wurde die Substanz der angesäuerten Lösung mit Aether entzogen, dabei zeigte sich eine Tatsache, die auch bei der Chinasäure selbst beobachtet werden konnte, nämlich daß die Stoffe aus wässeriger Lösung durch Aether nur außerordentlich schwierig entfernt werden können. Aus 1 g sind nur 0.20 g verseiftes Produkt erhalten worden. Die Methoxylbestimmung dieser Probe ergab ein Resultat, welches dahin gedeutet werden konnte, daß die Verseifung über die Bildung der Aethersäure hinausgegangen war (gefunden 45.14% OCH_3. berechnet für Aethersäure $C_6H_7(OCH_3)_4.COOH$: 50%). Die gefundene Zahl liegt zwischen der oben erwähnten für die Aethersäure geforderten und der Zahl, welche ein um ein

Methoxyl ärmeres Lakton verlangen würde (C_6H_7 ) verlangt 43,05% OCH_3). Mit Rücksicht hierauf ist die Verseifung, um die Ausbeute zu verbessern, anstatt mit Alkali mit 10%iger Salzsäure vorgenommen, die Salzsäure dann im Vakuum auf dem Wasserbade abdestilliert und zweimal mit Wasser nachdestilliert worden, wobei eine sirupöse Substanz zurückblieb, die nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte und bei der Methoxylbestimmung eine noch tiefere Zahl ergab. Weiteres Verfolgen dieser Reaktion zeigte, daß die Verseifung jedenfalls nicht sehr glatt vor sich geht, indem die Methoxylzahl, obwohl immer nahezu die gleichen Verhältnisse eingehalten wurden, doch schwankende Werte zeigte. Sie lagen zwischen 42 und 46% Methoxyl. Die Reaktion scheint tatsächlich ziemlich komplizierter Natur zu sein, und zwar schon deshalb, weil in dieser sirupösen Masse doch noch unverseifter Aetherester konstatiert werden konnte. Nach längerem Stehen ist dieser Sirup nämlich zum Teil erstarrt, und die Krystalle konnten leicht gereinigt und durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem Aetherester identifiziert werden.

Oxydation: 1 g Aetherester wurde in essigsaurer Lösung mit 0,80 g Chromsäureanhydrid auf dem Wasserbad oxydiert. Es trat sehr bald Grünfärbung ein. Die erkaltete, mit Wasser verdünnte Lösung wurde dann mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether, mit Wasser gewaschen, ergab trotzdem einen Rückstand, der noch Essigsäure enthielt. Die Essigsäure wurde im Vakuum über Kalk entfernt, und die Methoxylbestimmung ergab einen Gehalt von 45,94%. Auch hier wird aber der Rückstand mit der Zeit krystallinisch und die Krystalle zeigten den Habitus, den Schmelz- und Mischschmelzpunkt des unveränderten Aetheresters. Es ist also jedenfalls der Aetherester unverändert vorhanden gewesen, u. zw. anscheinend nicht einmal wenig, so daß der Fehlbetrag an Methoxyl auf Rechnung einer sehr tief eingreifenden Oxydation zu setzen wäre. Ganz ähnlich verlief auch die Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.

Einwirkung von Jod. Für den Versuch zur Enthydrierung mittels Jod stand nicht sehr viel Substanz zur Verfügung. Immerhin konnte konstatiert werden, daß auch bei einem minimalen Zusatz von Jod bei gewöhnlicher Temperatur die Anwesenheit von freiem Jod auch nach einigen Stunden nachweisbar war.

Alle im vorhergehenden beschriebenen Versuche litten daran, daß wir aus Mangel an Substanz nur mit sehr geringen Mengen arbeiten konnten. Unser Streben ging nun begreiflicherweise dahin, eine Methode ausfindig zu machen, die es ermöglicht, den Aetherester rascher, bequemer und endlich billiger herzustellen. Mit Rücksicht auf das Resultat von Knöpfer, welcher den Monoätherester aus dem Bleisalz hergestellt hatte, wurde ein Versuch mit Bleioxyd und Jodmethyl ganz in der Art wie mit Silberoxyd und Jodmethyl gemacht. Dieser Versuch ist aber vollkommen negativ ausgefallen.

Ein Versuch zur Methylierung mit Dimethylsulfat und Natronlauge scheiterte daran, daß die Reaktionsprodukte nur ganz minimal in Aether gingen.

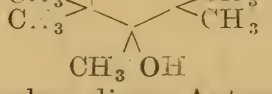
Demgegenüber ließ sich die Methylierung mit Diazomethan für den Anfang sehr gut an. Wir erhielten bei einmaliger Behandlung von 2 g Chinasäure in ätherischer Lösung mit Diazomethan (aus 10 ccm Nitrosomethylurethan) ein nicht ganz krystallisiertes Produkt mit 23,1% Methoxyl; bei der Wiederholung dieser Einwirkung stieg der Gehalt auf 31,8%; von da ab ist aber die Steigerung schon merklich geringer. Bei zweimaliger Wiederholung ist beispielsweise nur eine Steigerung auf 36,7% Methoxyl zu beobachten, und dann ist die Vermehrung des Methoxylgehaltes noch langsamer aufgetreten. Auch das Verschwinden des Diazomethans ging entsprechend langsamer vor sich. Die Herstellung einer vollkommen methylierten Chinasäure auf diesem Wege ist daher, wenn überhaupt, so doch nur unter großen Schwierigkeiten möglich.

Mit Rücksicht auf diese negativen Resultate blieb nur noch die Möglichkeit der Verbesserung der Darstellung mittels Silberoxyd und Jodmethyl übrig. In dieser Richtung sei folgendes erwähnt. Wir haben anstatt mit Jodmethyl allein mit Jodmethyl und Methylalkohol gearbeitet, weiterhin haben wir die Reaktion bei Gegenwart von etwas Kupfer und Gold vor sich gehen lassen. In keinem der untersuchten Fälle konnte eine Beschleunigung der Einwirkung beobachtet werden.

Bei dieser Gelegenheit sollen noch Versuche mitgeteilt werden, welche zum Behufe der Methylierung zweier Substanzen unternommen wurden, welche dieser Substitution bis jetzt stark widerstanden.

I. Nonamethyl-1.1.2.3.3.4.5.5.6-trioxy-2.4.6-cyclo-hexan.

Diese von Herzig und Erthal dargestellte[1]) Verbindung I



erwies sich nach den Angaben dieser Autoren in bezug auf die Substitution in den drei vorhandenen Hydroxylgruppen vollkommen resistent. Die angewendeten Reagenzien anlangend, erwähnen sie Essigsäureanhydrid mit und ohne Natriumazetat, Diazomethan, Phenylisocyanat, Kali und Dimethylsulfat, und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Aetznatron oder Pyridin. In allen diesen Fällen war keine Reaktion konstatierbar. Bei der Einwirkung anderer Reagenzien trat vollkommen Verschmierung ein, so daß kein faßbares Reaktionsprodukt erhalten werden konnte. In diese Kategorie fallen die Einwirkung von Methylalkohol und Salzsäure, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure, Acetylchlorid und Thionylchlorid. Nur durch eine Reaktion sind bis jetzt die drei vorhandenen Hydroxylgruppen nachgewiesen worden[2]), nämlich nach Zerewitinoff.

[1]) M. **32**, 505 (1911).
[2]) M. **35**, 76 (1914).

Wir haben diesen Körper neuerdings studiert in der Hoffnung, mit Silberoxyd und Jodmethyl möglicherweise den Hydroxylnachweis besser erbringen zu können. Die Darstellung des Ausgangsmaterials anlangend, sei erwähnt, daß im allgemeinen eine schlechtere Ausbeute zu verzeichnen war als die seinerzeit von Herzig und Erthal angegebene. Immerhin konnten wir den Stoff mit allen seinen bisher angegebenen Eigenschaften konstatieren und eine zur weiteren Behandlung genügende Menge erhalten.

Es hat sich dabei gezeigt, daß ziemlich rasch eine Hydroxylgruppe substituiert werden kann, daß aber von da ab die Reaktion nur äußerst langsam verläuft, so daß bei der Kostbarkeit des Materials und der Reagenzien der Weg nicht gangbar erscheint. Der Verlauf der Reaktion soll durch folgende Zusammenstellung demonstriert werden.

Bei 3maliger Behandlung ergab sich ein OCH_3-Gehalt von 6.8%, bei weiterer 2maliger Behandlung ein OCH_3-Gehalt von 12.28%, von da ab ist die Steigerung merklich langsamer geworden, und zwar stieg der Methoxylgehalt bei weiterer 2maliger Behandlung auf 12,94% und bei weiterer 2maliger Behandlung auf 13,70%.

Der Substitution einer der frei vorhandenen Hydroxylgruppen entspricht ein Gehalt von 12,09% OCH_3. Die Substanz blieb bis zuletzt krystallisiert, und nur die Löslichkeit in Alkohol schien bedeutend zugenommen zu haben. Der Schmelzpunkt der Krystalle lag bei 90—140°. Die Reindarstellung mußte wegen Mangels an Material unterbleiben.

Da diese Versuche in den ersten Anfängen der Anwendung dieser Methode unsererseits vor sich gegangen waren und wir begreiflicherweise im Laufe der Zeit eine gewisse Uebung in der Anwendung dieser Agenzien gewonnen hatten, ist dieses Material neuerdings 11mal mit Silberoxyd und Jodmethyl behandelt worden, ohne daß eine besondere Steigerung des Methoxylgehaltes zu erzielen war.

Man kann also im großen Ganzen nach diesen Ergebnissen behaupten, daß unter diesen Umständen es hauptsächlich zur Bildung eines Monomethylaethers kommt.

II. Quercit.

Bei diesem Stoffe konnte bis jetzt in gar keiner Richtung ein halbwegs brauchbares Material erhalten werden. Weder mit Diazomethan noch mit Silberoxyd und Jodmethyl bei Abwesenheit oder Anwesenheit von Methylalkohol konnte eine befriedigende Reaktion erzielt werden, wobei hauptsächlich, wie es scheint, die Unlöslichkeit dieser Substanz in Betracht kam.

Es wurde daher noch ein extremer Versuch ausgeführt mit einer Suspension von Jodmethyl in einer wässerigen Quercitlösung bei Gegenwart von Silberoxyd. Aber auch dieser Versuch ergab ein rein negatives Resultat.

Wien, den 14. Februar 1920.

I. Chemisches Universitäts-Laboratorium.

Mitteilungen aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

262. Ueber die Synthese des inaktiven Ephedrins bez. Pseudoephedrins.

Von Dr. August Eberhard.

Unter den wenigen in der Natur vorkommenden Alkaloiden mit sekundärem Amincharakter stehen Ephedrin und Pseudoephedrin, denen beiden die Formel $C_{10}H_{15}NO$ zukommt, an erster Stelle. Mit ihrer Erforschung hat sich neben Nagai[1]), Merck[2]), Ladenburg und Oelschlägel[3]), Fourneau[4]) und Rabe[5]), hauptsächlich E. Schmidt[6]) mit seinen Schülern, zu denen auch ich mich zählen darf, seit etwa zwei Dezennien beschäftigt. Beide Alkaloide besitzen eine Phenyl-, eine nicht endständige Methylimidgruppe sowie eine Alkoholgruppe, welche durch den Verlauf der Hofmann'schen Spaltung als sekundäre Alkoholgruppe gekennzeichnet ist. Weiter läßt das qualitativ und quantitativ verschiedene Drehungsvermögen sowie die reversible Umlagerungsfähigkeit der Basen auf das Vorhandensein zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome schließen, so daß ein Fall der Diastereomerie vorliegt. Für die Konstitution der Alkaloide kommen demnach vier optisch aktive Formeln in Frage; neben diesen ist die Bildung zweier racemischer Verbindungen möglich.

Auf Grund seiner Betrachtungen über die Haftfestigkeit der C-N-Bindung sowie theoretischer Ueberlegungen erteilt Emde[7]) beiden Basen die Formel $C_6H_5CH(NHCH_3)CHOHCH_3$ und vermutet als Grund der reversiblen Umlagerung des Ephedrins in das Pseudoephedrin ein „Umklappen" der Methylimidgruppe. Zu derselben Formel gelangt Gadamer[8]) auf rein theoretischem

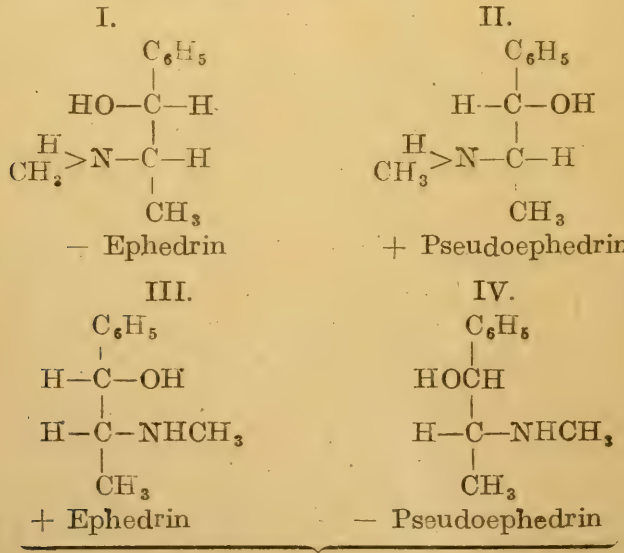
---

[1]) Chem.-Ztg. 1890, I., 441.
[2]) Merck's Berichte 1893, 13; 1894, 177.
[3]) Berichte 22 (1889), 1823.
[4]) Journ. de Pharm. et de Chim. XX (1904), 481; XXV (1907), 593.
[5]) Berichte 44 (1911), 824.
[6]) E. R. Miller, Arch. d. Pharm. **240** (1902), 481. Flächer, ibid. **242** (1904), 382. E. Schmidt, ibid. **243** (1905), 73; **244** (1906), 240; **246** (1908), 210; **247** (1909), 141; **249** (1911), 221, 305; **251** (1913), 320; **252** (1914), 89; **253** (1915), 52. H. Emde, ibid. **244** (1906), 241, 269; **245** (1907), 662; **247** (1909), 55, 137; **249** (1911), 354; Ber. **43** (1910), 1727. Gadamer, Arch. d. Pharm. **246** (1908), 566. Bümming, Inaug.-Dissert. Marburg 1909. Goehring, Arch. d. Pharm. **247** (1909), 145. Calließ, Inaug.-Dissert. Marburg 1912; Arch. d. Pharm. **250** (1912), 164; Apoth.-Ztg. 1910, No. 72. Eberhard, Inaug.-Dissert. Marburg 1914; Arch. d. Pharm. **253** (1915), 62.
[7]) Arch. d. Pharm. **245** (1907), 662.
[8]) Arch. d. Pharm. **246** (1908), 566.

Wege, weist aber auf die größere Wahrscheinlichkeit der Alkoholinversion hin bei der Umlagerung Ephedrin ⇄ Pseudoephedrin.

Im Gegensatz zu dieser Annahme schreibt E. Schmidt (l. c.) den Alkaloiden die Formel: C_6H_5 CH (OH) CH ($NHCH_3$) CH_3 zu. Hierzu veranlaßt ihn einmal die glatte Bildung großer Mengen von Benzaldehyd bei der Oxydation der Alkaloide mit Ferricyankalium, Permanganat und den Halogenen, die darauf hinweist, daß die OH-Gruppe an einem dem Benzolring benachbarten Kohlenstoffatom steht, andererseits die (vermutlich sekundäre) Bildung von Aethylphenylketon neben Phenylpropylenoxyd bei der Spaltung der salzsauren Salze im Kohlensäurestrom. Durch die gleich starke optische Aktivität (Rechtsdrehung) des aus beiden natürlichen Basen durch Einwirkung von Phosphorpentabromid und darauffolgende Reduktion erhaltenen Phenylmethylaminopropans, die durch Behandeln mit Salzsäure keine Veränderung erfährt, beweist er, daß die Methylimidgruppe bei der Umlagerung der Alkaloide unbeteiligt ist, vielmehr die OH-Gruppe allein an der Inversion beteiligt ist.

Daraus folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß im Ephedrin je ein rechts- und ein linksdrehendes asymmetrisches Kohlenstoffatom, im Pseudoephedrin dagegen zwei rechtsdrehende Gruppen vorhanden sind. In der Annahme, daß den natürlichen Alkaloiden die Formelbilder I und II zukommen, müssen die Formeln III und IV den bisher unbekannten Spiegelbildisomeren entsprechen, während die Vereinigung von I und III sowie II und IV die ebenfalls unbekannten Racemformen zum Ausdruck bringen, wie sie analog von Emde (l. c.) angegeben sind.



Obwohl ein experimenteller Beweis für die Richtigkeit der aufgestellten Formeln noch heute aussteht — die dahingehenden Versuche, einmal die naturellen, optisch aktiven Basen zu racemisieren, und zum anderen eine Spaltung der synthetischen Verbindungen

obiger Konstitution durchzuführen, sind bisher erfolglos geblieben —, setzen schon frühzeitig Versuche zur Synthese dieser Verbindung ein, und zwar lassen sich diese Versuche in zwei Gruppen scheiden.

Die Mehrzahl der Autoren strebt die Synthese einer ephedrinartigen Verbindung durch Einführung der Methylamidogruppe in einen entsprechenden Komplex an. Schon 1904 hat Fourneau (l. c.) neben anderen Isomeren, die dem Ephedrin bzw. dem Pseudoephedrin absolut unähnlich waren, eine Verbindung obiger Zusammensetzung durch Einwirkung von Methylamin auf das Jodhydrin des Phenylpropylens gewonnen, die den Geruch des Pseudoephedrins und einige ihm nahestehenden Eigenschaften aufwies. Denselben Weg schlug Bümming 1909 (s. o.) ein und vermutete in der erhaltenen Verbindung die inaktive Form der naturellen Base. Weiter haben dann Rabe und Hallensleben[1]) durch Einwirkung von Methylamin auf Propylenoxyd die gleiche Verbindung dargestellt. Schließlich habe ich[2]) auf Veranlassung von Herrn Geh. Reg.-Rat E. Schmidt den von Calliess[3]) erfolglos begonnenen Versuch, durch Einwirkung von Methylamin auf α-Brompropiophenon und nachträgliche Reduktion zu einem synthetischen Ephedrin-Isomeren zu gelangen, aufgenommen. Durch Analyse des salzsauren Salzes sowie der Platin-Doppelverbindung konnte das Reaktionsprodukt als Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ gekennzeichnet werden. Auch wurde die freie Base isoliert und ihr Schmelzpunkt 114° bestimmt. Eine eingehendere Charakterisierung des Reaktionsproduktes ist mir indessen infolge der geringen Ausbeute ebensowenig möglich gewesen wie seinerzeit Bümming (l. c.).

Der zweite, nicht wesentlich verschiedene Weg führt theoretisch leicht über das α-Amidoäthylphenylketon, einmal durch Einführung einer Methylgruppe und nachträgliche Reduktion zum Methylamidoäthylphenylcarbinol, zum anderen in umgekehrter Reihenfolge — zunächst Reduktion des Amidopropiophenons zu dem beständigen Phenylamidopropanol und darauffolgende Methylierung — zu dem gesuchten Produkt. Auf diesem Weg hat sich zuerst Calliess (a. a. O.) versucht, und zwar in beiden Richtungen. Indessen ist es ihm nicht gelungen, ein Monomethylierungsprodukt durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf α-Amidopropiophenon oder von Jodmethyl auf das durch Reduktion aus diesem Amidoketon erhaltene Amidocarbinol zu isolieren. In beiden Fällen resultierten stets nur tertiäre und quartäre Verbindungen, die eigentümlicherweise mit einer aus Trimethylamin und Brompropiophenon dargestellten Verbindung nicht übereinstimmten. Auch in dieser Richtung bin ich in meiner Inaugural-Dissertation den Fußtapfen Calliess' gefolgt, und zwar mit demselben negativen Erfolg. Weder Diazomethan noch Dimethylsulfat noch Jodmethyl wirkten in dem gewünschten Sinne auf das Amidoketon ein. Ebenso waren durch Einwirkung von Jodmethyl auf das Amidoäthylphenyl-

[1]) Berichte 44 (1911), 824.
[2]) Inaug.-Dissert. Marburg 1914.
[3]) Apoth.-Ztg. 1911, No. 37.

carbinol wohl die tertiäre und die quaternäre Verbindung gewonnen worden, dagegen war es auch mir nicht gelungen, das gesuchte Monomethylamidoäthylphenylcarbinol auf diesem Wege darzustellen.

Seitdem habe ich mich mit weiteren Versuchen zur Synthese des Ephedrins beschäftigt und zwar habe ich — mit Rücksicht auf die geringe Ausbeute an dem bisher durch Einwirkung von Methylamin auf α-Brompropiophenon gewonnenen Reaktionsprodukt — zunächst versucht, auf dem theoretisch am einfachsten und aussichtsreichsten erscheinenden Weg über das Amidoäthylphenylketon bzw. das entsprechende Amidocarbinol zu einem synthetischen Ephedrin zu gelangen. Dieser Weg mußte um so gangbarer erscheinen, als es mir inzwischen[1]) gelungen war, das Amidopropiophenon auf katalytischem Weg mit Hilfe von Palladiumkohle glatt in das Amidoäthylphenylcarbinol überzuführen und so letztere Verbindung in guter Ausbeute und größerer Reinheit darzustellen als dies seinerzeit durch Einwirkung von Natriumamalgam in saurer Lösung möglich war. Als Methylierungsmittel wurden Dimethylsulfat, Methylalkohol, Jodmethyl und Formaldehyd unter verschiedenen Bedingungen angewandt. Diese Versuche haben das gesuchte Reaktionsprodukt bis auf einen einzigen Fall nicht geliefert. Dagegen resultierte bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf das salzsauere Carbinol in der Wärme ebenso wie auf die freie Amidobase in der Kälte eine Verbindung von betainartigem Charakter, die mit der von E. Schmidt[2]) durch Erwärmen von Schwefelsäure und Ephedrin bzw. durch Zusammenbringen von Pseudoephedrin und Silbersulfat erhaltenen Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO \cdot SO_3$ große Aehnlichkeit im Aeußeren, ihrem Schmelzpunkt und ihrem sonstigen Verhalten besitzt, deren Spaltungsprodukt aber auf nicht methyliertes Amidocarbinol hindeutet. Andererseits entstand bei Methylierungsversuchen des Amidoketons das Dimethyldiphenylpyrazin, $C_{18}H_{16}N_2$, das durch seine Silber-, Gold- und Platindoppelsalze sowie durch sein Hydrochlorid charakterisiert wurde.

Eine Erklärung finden diese, auch von anderer Seite[3]) gemachten negativen Erfahrungen in der von Wenzel[4]) aufgestellten Theorie des zweikernigen Stickstoffatoms. Nach Wenzel tritt bei der Bildung von Monalkylbasen das Radikal an den N-α-Kern, das Halogen an den N-β-Kern, und so bildet sich ein stabiles Salz, das bei Ausschluß hydrolytischer Spaltung nicht weiter verändert wird. Bei erneuter Einwirkung von Halogenalkyl auf ein freies Monalkylamin tritt jetzt das Radikal in β-Stellung, das Halogen an den weniger basischen N-α-Kern. Aus dem so entstandenen Salz der schwachen Dialkylamin-α-Base setzen die noch unveränderten stärkeren Monalkylbasen erstere in Freiheit, so daß von neuem Halogenalkyl einwirken kann, bis

---

[1]) Arch. d. Pharm. **255** (1917), 142.
[2]) ibid. **252** (1914) 124.
[3]) Emde, Arch. d. Pharm. **247** (1909), 354.
[4]) Monatshefte d. Chem. XXXVIII (1917), 267.

schließlich nach nochmaliger Umsetzung mit dem Alkylierungsmittel quaternäre Verbindungen resultieren.

Auch die Versuche, durch Absättigung eines Wasserstoffatoms der Amidogruppe das restierende Wasserstoffatom für die Substitution durch Methyl geeigneter zu machen, haben sich auf dem Weg über die Acetyl- und die Benzoylamidoverbindungen als erfolglos erwiesen, da durch den Eintritt der Säuregruppe der basische Charakter der Verbindung derartig geschwächt wurde, daß Jodmethyl selbst unter Druck nicht mehr einzuwirken vermochte. Schließlich hat sich auch die Anwendung von Benzaldehyd in Kombination mit nachfolgender Methylierung in der Mehrzahl der Fälle als ungangbar erwiesen. Nur in einem einzigen Fall resultierten geringe Mengen eines Produktes, das als ephedrinartige Verbindung gekennzeichnet werden konnte.

In Anbetracht der Ungangbarkeit dieses Weges blieb nur die Möglichkeit, auf die bereits früher (l. c.) angegebene Weise durch Einwirkung von Methylamin auf α-Brompropiophenon und nachfolgende Reduktion zu der gesuchten ephedrinähnlichen Verbindung zu gelangen und so genügend Material zu eingehenden Untersuchungen dieser synthetischen Base zu gewinnen. Mit dieser Aufgabe, der Identifizierung des Reaktionsproduktes sowie mit Umlagerungsversuchen befaßt sich der zweite Teil meiner Arbeit. Im Gegensatz zu der früher stets schlechten Ausbeute bei der Reduktion des Methylamidopropiophenons mit Natriumamalgam in saurer Lösung wurde jetzt durch Einführung der erwähnten katalytischen Hydrierung das Methylamidoäthylphenylcarbinol in befriedigender Ausbeute in reinem Zustand gewonnen. Hierbei resultierte in der Hauptsache eine durch gute Krystallisierbarkeit ihres Hydrochlorides sowie durch zahlreiche andere Eigenschaften von der früher schon isolierten Base abweichende Verbindung, die durch Einwirkung von Salzsäure und durch Acetylierung eine Umlagerung in die früher erhaltene Form erfährt, wie sie ähnlich E. Schmidt mit den naturellen Basen durchgeführt hat.

Die Durchführung der im folgenden experimentellen Teil beschriebenen Versuche, die bis auf wenige Abrundungen im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg ausgeführt sind, wurde durch die zeitweilige Gassperre wesentlich erschwert. So war ich häufig genötigt, Fragen, die durch Ausführung von Elementaranalysen leicht hätten geklärt werden können, auf anderem Wege zu entscheiden.

Die Analysen der Gold- und Platindoppelsalze wurden stets mit Hilfe von Schwefelwasserstoff ausgeführt, um eine Rückgewinnung des Materials zu ermöglichen.

I. Versuche zur Synthese ephedrinartiger Verbindungen durch Methylierung des Amidopropiophenons bzw. des Amidoäthylphenylcarbinols.

Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat.

Wie eingangs erwähnt, ist bisher eine Methylierung des α-Amidoäthylphenylcarbinols nur mit Hilfe von Jodmethyl durchgeführt worden, ohne daß es jedoch dabei gelungen wäre, eine Monomethylverbindung zu isolieren. Es wurde daher zunächst versucht, unter Anwendung von Dimethylsulfat als Methylierungsmittel zu der gewünschten ephedrinähnlichen Verbindung zu gelangen. Da jedoch auch dieses Alkylierungsmittel bei dem 1-Phenyl-2-amidopropanon (1) nur tertiäre und quaternäre Verbindungen geliefert hatte, so war es erforderlich, durch Abänderung der Versuchsbedingungen, eine Beeinflussung des Reaktionsverlaufes in dem gewünschten Sinn zu erzielen.

Zur Erreichung dieses Zieles wurde zunächst 1 g salzsaures Amidoäthylphenylcarbinol in feinzerriebenem Zustand mit 4 g Dimethylsulfat auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Sobald nach etwa 15 Minuten das Pulver in Lösung gegangen war, wurde eine Probe der Flüssigkeit entnommen (I) und für sich untersucht. Die Hauptmenge des Reaktionsgemisches wurde dann weiter erhitzt, wodurch es nach Verlauf von weiteren 10 Minuten zu einer schneeweißen Masse (II) erstarrte.

Die dem Reaktionsprodukt zunächst entnommene Probe (I) wurde durch Einengen mit konzentrierter Salzsäure von überschüssigem Dimethylsulfat befreit und der hierbei verbleibende Rückstand alsdann mit Goldchloridlösung versetzt. Die hierbei hauptsächlich resultierenden rotgelben Warzen vom F. 165° erwiesen sich als ein schwach verunreinigtes Golddoppelsalz des Ausgangsmaterials (F. 172°).

0,2368 g des im Vakuum getrockneten Goldsalzes lieferten 0,0962 g Gold.

Berechnet für $C_6H_5.CHOH.CH.NH_2.CH_3.HAuCl_4$: Au 40,12 — Gefunden: 40,70%

Daneben resultierten nur in geringer Ausbeute zitronengelbe Nadeln, die unscharf zwischen 115 und 120° zu einer trüben Flüssigkeit schmolzen. Ein aus den Mutterlaugen dargestelltes Platinsalz zeigte den F. 180° unter Aufschäumen; indessen reichte seine Menge nicht zu einer weiteren Charakterisierung aus. Der Schmelzpunkt dieses Gold- und ebenso der des Platinsalzes erinnern an das Verhalten der entsprechenden Doppelverbindungen des Phenylmethylamidopropanols. Eine Entscheidung, ob die gesuchte Verbindung vorlag, ließ sich indessen infolge der geringen Ausbeute nicht herbeiführen. Jedenfalls hatte aber die Untersuchung ergeben, daß die Reaktion zur Zeit der Probeentnahme noch nicht genügend vorgeschritten war.

Um so aussichtsreicher mußte die Zerlegung des durch weiteres Erhitzen gewonnenen festen Reaktionsproduktes (II) erscheinen. Dieses war in Alkohol nicht völlig löslich. Erst ein Zusatz von Wasser und Salzsäure brachte die letzten Anteile in Lösung, aus

der sich beim Erkalten farblose, stark glänzende Nadeln und Blättchen ausschieden, deren F. unter Aufschäumen bei 244° lag. Die Krystalle verhielten sich indifferent gegen Lackmus, Silbernitrat und Chlorbaryum. Erst durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure wurde der in der Verbindung enthaltene Schwefelsäurerest als solcher ionisiert. Da die Beständigkeit dieses Reaktionsproduktes selbst beim Erhitzen auf 150° das Vorliegen eines methylschwefelsauren Salzes unwahrscheinlich machte, schien es sich um eine betainartige Verbindung zu handeln, wie sie von Willstätter und Hug[1]) bei Atropin und Scopolamin beobachtet wurde, und wie sie ähnlich E. Schmidt[2]) aus dem Ephedrin durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure und aus dem Pseudoephedrin durch Umsetzung mit Silbersulfat erhalten hat. Da das Aeußere, der Schmelzpunkt und das Verhalten gegen Chlorbaryum mit dem der Ephedrinabkömmlinge übereinstimmt, andererseits aber die Analysenwerte ergeben, daß die erwartete Methylierung nicht eingetreten war, so dürfte der Verbindung die Formel

$$\begin{array}{c} C_6H_5-CH-CH(NH_2)-CH_3 \\ | \qquad\qquad\quad | \\ O-SO_2-O \end{array}$$

zukommen.

1. 0,1837 g ergaben 0,3138 g CO_2 und 0,0900 g H_2O.
2. 0,1867 g ergaben 0,3211 g CO_2 und 0,0956 g H_2O.
3. 0,2148 g ergaben 0,2174 g $BaSO_4$ } Durch einstündiges Kochen mit HCl gespalten.
4. 0,6465 g ergaben 0,6620 g $BaSO_4$ }
5. 0,1922 g ergaben 0,1944 g $BaSO_4$ }
6. 0,1960 g ergaben 0,2014 g $BaSO_4$ (nach Carius).

Berechnet für: $C_9H_{11}NO_4S$	$C_9H_{13}NO_4S$	Gefunden:
C 47,14	46,73	1. 46,60 2. 46,92%
H 4,84	5,67	5,44 5,69%
S 13,98	13,87	3. u. 6. 13,89 4. 14,04 5. 14,11%

Das bei den Schwefelsäurebestimmungen 3—5 resultierende Spaltungsprodukt konnte durch Ueberführung in das salzsaure Salz (farblose Blättchen vom F. 191°) und in das Goldsalz (rotgelbe Krystalle, F. 172°) sowie durch die Analyse der bei 197° unter Aufschäumen schmelzenden Platindoppelverbindung als nichtmethyliertes Amidoäthylphenylcarbinol gekennzeichnet werden.

0,4100 g verloren bei 100° 0,0121 g an Gewicht.

Berechnet für $[(C_6H_5.CHOH.CHNH_2.CH_3)_2H_2PtCl_6.H_2O]$:
2,47% H_2O

Gefunden:
2,95%

0,3979 g des getrockneten Platinsalzes ergaben 0,1092 g Pt.

Berechnet für $[(C_6H_5.CHOH.CH.NH_2.CH_3)_2H_2PtCl_6]$:	Gefunden:
27,38% Pt	27,44%

[1]) Ztschr. f. physiolog. Chemie 79, 155.
[2]) Arch. d. Pharm. 252 (1914), 124.

Dieselbe betainartige Verbindung resultierte neben unverändertem Ausgangsmaterial auch bei dreitägigem Stehen des Reaktionsgemisches bei Zimmertemperatur.

Auch die Versuche, durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf das freie Amidoäthylphenylcarbinol, unter Beschränkung der Mengen des Methylierungsmittels, das gewünschte Ziel zu erreichen, waren ohne Erfolg.

In Anlehnung an das Schotten-Baumann'sche Benzoylierungsverfahren wurden zu diesem Zwecke zunächst 1,87 g des salzsauren Amidocarbinols in 20 g 15%iger Natronlauge fein verteilt und diesem Gemisch dann unter Umschütteln tropfenweise 0,63 g Dimethylsulfat zugesetzt. Außer einer Gelbfärbung der von dem Dimethylsulfat getroffenen Amidocarbinol-Teilchen war indessen keine Veränderung des Materials feststellbar. Die nach halbstündigem Stehen des Reaktionsgemisches durch Aether bzw. Chloroform isolierte freie Base zeigte den F. 101° sowie alle übrigen Eigenschaften der unveränderten freien Amidobase. Auch durch Ueberführen in das bei 189° schmelzende Hydrochlorid ließ sich dieses Produkt als Ausgangsmaterial charakterisieren.

Weiter wurde versucht, durch Erwärmen der freien Amidobase mit Dimethylsulfat in einem indifferenten Lösungsmittel zum Ziel zu gelangen. 1,05 g des frisch dargestellten Amidocarbinols wurden zu diesem Zweck in Aether gelöst und diese Lösung dann mit 0,43 g Dimethylsulfat zwei Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Hierbei schieden sich an den Wandungen ölige Tröpfchen ab, die nach dem Erkalten weiße Nadelgruppen einschlossen.

Die von diesen Abscheidungen getrennte ätherische Lösung hinterließ beim Verdunsten einen öligen Wandbelag, der — zur Trennung der Bestandteile mit Goldchlorid versetzt — in der Hauptsache schwerlösliche, verästelte Nadeln vom F. 128 bis 129° lieferte. Der Goldgehalt dieser Verbindung stimmt mit dem eines tertiären Methylamindoppelsalzes überein.

0,1849 g der exsikkatortrockenen Substanz ergaben 0,0704 g Gold.

Berechnet für $C_6H_5.CHOH.CH.N(CH_3)_2.CH_3.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 38,00	38,05%

Aus den Mutterlaugen resultierten zunächst in geringer Menge rotgelbe Warzen und Krusten vom F. 152—155° und schließlich hellgelbe Nadeldrusen, die bei 105—115° unscharf schmolzen. Letztere Ausscheidungen wurden zusammen mit den weiter unten erwähnten gleichartigen Krystallen verarbeitet.

Auch der tröpfchenartige Wandbelag wurde in Goldsalze verwandelt. Neben geringen Mengen schwerer löslicher zitronengelber Lamellen vom F. 173° lieferte er in der Hauptsache jedoch nur die Doppelverbindung des Ausgangsmaterials (rotgelbe warzenartige Gebilde vom F. 172°).

0,3881 g des im Vakuum getrockneten Goldsalzes lieferten 0,1566 g Gold.

Berechnet für $C_9H_{13}NO.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 40,12	40,35%

Das Filtrat dieser Bestimmung diente zur Darstellung eines Platinsalzes. Dasselbe bildete matte, orangefarbene, verfilzte Nadelbüschel, die bei 187—191° unter Aufschäumen schmolzen.

Die weiter ebenso wie aus der ätherischen Lösung (s. o.) resultierenden hellgelben flachen Nadeln und Blättchen mit unscharfem, niedrigem Schmelzpunkt ließen sich nicht genügend reinigen (Goldgehalt 40,72%). Ebensowenig gelang es, diesen Teil des Reaktionsproduktes durch Ueberführung in ein Platindoppelsalz als einheitliches Produkt zu isolieren. Wenn auch das Aeußere und der niedrige Schmelzpunkt des letztgenannten Golddoppelsalzes eine gewisse Uebereinstimmung mit dem Chloroaurat des Methylamidocarbinols aufweist, so zeigt doch andererseits die geringe Ausbeute, daß die gewünschte Reaktion unter obigen Bedingungen in der Hauptsache nicht eingetreten ist.

In der Annahme, daß bei diesem Versuch das Lösungsmittel (Aether) die Reaktion verzögert habe, wurden nunmehr 0,5 g der freien Amidoverbindung direkt mit überschüssigem Dimethylsulfat versetzt. Unter starker Temperaturerhöhung und lebhaftem Aufschäumen resultierte hierbei eine Flüssigkeit, die beim Erkalten Krystalle abschied. Nach viertägigem Stehen vermochte Aether dem Reaktionsprodukt nur Dimethylsulfat, aber keine freie Base mehr zu entziehen. Bei der Ueberführung des krystallisierten Anteils in ein Goldsalz wurden zunächst glänzende gelbe Schuppen gewonnen, deren Goldgehalt auf eine tertiäre Verbindung hinwies, die aber im Gegensatz zu dem bei dem vorigen Versuch erhaltenen tertiären Aurat bei 179° schmolz.

0,0860 g ergaben 0,0327 g Gold.

Berechnet für $(C_6H_5.CHOH.CH.N(CH_3)_2.CH_3.HAuCl_4)$: Au 38,00 — Gefunden: 38,02%

Die beim Einengen Benzaldehydgeruch aufweisenden Mutterlaugen lieferten, ebenso wie bei dem vorigen Versuch, gelbe Nadeln und Blättchen, die unscharf zwischen 87 und 100° schmolzen.

Die Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat hatten somit nicht oder doch nur in so ungenügenden Mengen ein Methylierungsprodukt geliefert, daß dessen Identität mit dem gesuchten Methylamidoäthylphenylcarbinol nicht bewiesen werden konnte. Lediglich die nicht methylierte betainartige Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_{13}NO_4S$ trat hierbei in größerem Umfang auf.

Da bei den früher ausgeführten Methylierungsversuchen des Amidoketons die Entstehung eines entsprechenden Produktes mit betainartigem Charakter nicht beobachtet wurde, so muß die Bildung dieser Verbindung erst nach der Reduktion der Ketongruppe zur sekundären Alkoholgruppe ermöglicht werden. Zur Kontrolle dieser Annahme wurde daher das Verhalten des Amidoäthylphenylketons gegen Dimethylsulfat unter den gleichen Versuchsbedingungen nachgeprüft.

Mit Rücksicht auf die geringe Beständigkeit des freien Amidopropiophenons wurden 1,85 g des salzsauren Salzes in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit 0,63 g Dimethylsulfat versetzt und dem Gemisch unter Umschwenken tropfenweise 10 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge zugegeben. Die Lösung nahm durch den Laugenzusatz eine Gelb-

färbung an, trübte sich und wurde schließlich undurchsichtig. Nach halbstündigem Stehen ließen sich dem Reaktionsgemisch Trübung und Färbung durch Aether entziehen.

Bei der Aufarbeitung dieses ätherischen Auszuges wurde nur ein bei 95—98° schmelzendes Quecksilberdoppelsalz isoliert, dessen Metallgehalt auf unverändertes Ausgangsmaterial hinwies.

0,4979 g verloren im Exsikkator 0,0127 g.
0,4852 g exsikkatortrockene Substanz lieferten 0,1702 g HgS.

Berechnet für ($C_9H_{11}NO.HCl.HgCl_2.H_2O$):	Gefunden:
H_2O 2,72	2,55%
Hg 30,95	30,23%

Die mit Aether ausgeschüttelte wässerige Flüssigkeit wurde nach Zusatz von Salzsäure zur Trockne verdampft. Der alkoholische Auszug dieses Trockenrückstandes lieferte einen aus seidenglänzenden Nadeln bestehenden, leichtlöslichen Wandbelag, dessen Golddoppelverbindung aus alkoholischer Lösung in flachen Tafeln und gelben säulenförmigen Nadeln krystallisierte. Beide Formen zeigten keinen scharfen Schmelzpunkt: sie wurden gegen 80° wachsartig weich und schmolzen bei 128—130° zu trüben, gegen 136° klar werdenden Flüssigkeiten. (Das aus Brompropiophenon durch Einwirkung von Methylamin gewonnene Produkt lieferte als Golddoppelsalz gelbe Nadelbüschel vom F. 120° [l. c.].)

0,3468 g des exsikkatortrockenen Salzes lieferten 0,1362 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 39,19	39,27%

Der Wert dieses auf das Goldsalz des Methylamidoketons hinweisenden Analysenresultates wird indessen dadurch stark in Frage gestellt, daß ein aus dem Filtrat der Goldbestimmung dargestelltes Platindoppelsalz, dessen rote säulenförmige Nadeln bei 182° unter Aufschäumen schmolzen, einen wesentlich zu hohen Platingehalt (28,78 statt 27,50%) aufwies. Ebenso ließ sich aus dem Filtrat dieser Goldbestimmung und den von Platin durch Schwefelwasserstoff befreiten Mutterlaugen nur ein Quecksilberdoppelsalz in Form kleiner weißer Nadeln vom F. 163° gewinnen, das mit der bei 165° schmelzenden Doppelverbindung des Amidoketons übereinstimmte.

0,2379 g des exsikkatortrockenen Salzes lieferten 0,1212 g HgS.

Berechnet für ($C_9H_{11}NO.HCl.HgCl_2.H_2O$):	Gefunden:
Hg 43,50	43,93%

Der Versuch hatte somit nicht zu einer betainartigen Verbindung geführt. Ebensowenig gelang es, eine derartige Verbindung durch Erhitzen des salzsauren Amidoketons mit überschüssigem Dimethylsulfat auf dem Wasserbad am Rückflußkühler darzustellen. Lediglich das Ausgangsmaterial konnte hierbei zurückgewonnen werden.

Völlig resultatlos verlief auch ein Versuch, Dimethylsulfat auf das Amidoketon in Benzollösung einwirken zu lassen. Auch hierbei resultierte nur unverändertes Ausgangsmaterial und, da die Benzollösung die Anwendung der freien Base erforderlich machte, das im nachstehenden gekennzeichnete Dimethyldiphenylpyrazin

vom F. 121—123°, welches durch Ueberführung in das bei 247° schmelzende Silbersalz charakterisiert werden konnte.

Diese Versuche bestätigen somit, daß die Anwesenheit einer Alkoholgruppe eine der Grundbedingungen für die Bildung der betainartigen Verbindung darstellt.

Trotzdem gelang es nicht, durch halbstündiges Erhitzen von 1 g salzsauren Ephedrins mit 5 g Dimethylsulfat am Rückflußkühler auf dem Wasserbad das von E. Schmidt (l. c.) isolierte betainartige Ephedrinderivat zu erhalten. Das erst bei dem Durchschütteln des Reaktionsgemisches mit Aether sich abscheidende Reaktionsprodukt krystallisierte aus Alkohol in Form feinverzweigter Nadeln vom F. 130° und erwies sich als schwefelsaures Ephedrin, bei dem eigentümlicherweise auf 1 Mol. Schwefelsäure nur 1 Mol. der Base zu kommen scheint.

0.2073 g des exsikkatortrockenen Salzes ergaben 0.1798 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.H_2SO_4$:	Gefunden:
S 12,18	11,91%

Aus dem Filtrat dieser Bestimmung ließ sich unverändertes Ephedrin vom F. 38° zurückgewinnen.

Versuch einer Einwirkung von Methylalkohol auf salzsaures Amidoäthylphenylcarbinol.

Um zu einer Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ zu gelangen, wurde nunmehr versucht, mit berechneten Mengen Methylalkohol auf das Amidocarbinol einzuwirken, ähnlich wie Anilin durch Methylalkohol je nach Wunsch in Mono- bzw. Dimethylanilin übergeführt werden kann. Zu diesem Zweck wurde je 1 g des salzsauren Amidocarbinols mit der einem bzw. zwei Mol. entsprechenden Menge Methylalkohol im Rohr 5 Stunden auf 170—180° erhitzt. Der Inhalt der druckfreien Röhren bestand aus einer dunkelbraunen festen Masse neben einem braunen Liquidum. Durch Umkrystallisieren des mit Aether und Aceton vorbehandelten Rohrinhaltes aus Alkohol und verdünnter Salzsäure konnte indessen nur Ausgangsmaterial wiedergewonnen werden, das durch seinen F. 188° bzw. 190° sowie durch Bestimmung des Chlorgehaltes identifiziert wurde.

0.2150 g verbrauchten 11.50 ccm $^1/_{10}$-N.-Silbernitratlösung = 0.0408 g Cl.

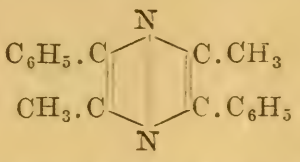
Berechnet für $C_9H_{13}NO.HCl$:	Gefunden:
Cl 18,90	18,97%

Beide Versuche hatten somit ebensowenig wie die vorhergehenden zu einem monomethylierten Produkt geführt.

Einwirkung von Jodmethyl auf freies Amidoäthylphenylketon.

Die Versuche, welche ich weiter anstellte, um durch Einwirkung von Jodmethyl auf Amidoäthylphenylketon ein Monomethylamidoketon zu erhalten, scheiterten an der Unbeständigkeit des freien Amidopropiophenons, das schon nach kurzer Zeit in ein Pyrazinderivat, das Diphenyldimethylpyrazin, übergeht. Da jedoch immerhin die Möglichkeit bestand, daß die Einwirkung des Jodmethyls eher erfolgte als die Kondensation zum Pyrazin, wurde

die methylalkoholische Lösung des salzsauren Amidoäthylphenylketons mit Jodmethyl und darauf mit berechneten Mengen Normal-Kalilauge versetzt. Indessen erwies sich hierbei die Pyrazinkondensation als die glattere Reaktion. Dementsprechend resultierte in der Hauptsache nur Dimethyldiphenylpyrazin: $C_{18}H_{16}N_2$, in Gestalt farbloser glänzender Nadelgruppen vom F. 125°, die im Exsikkator undurchsichtig wurden und sich in allen Eigenschaften als identisch mit der von Chr. Schmidt[1]) durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Propiophenonamin erhaltenen Verbindung nachstehender Zusammensetzung erwiesen.



Dieselbe Verbindung ist von Kolb[2]) auch aus Bromphenylaceton und alkoholischem Ammoniak sowie aus dem durch Reduktion des Isonitrosophenylacetons gewonnenen Amidophenylaceton durch Zusammenbrinegn mit Natronlauge dargestellt worden. Eine weitere, die Angaben Behr-Bregowski's[3]) und Kolb's berichtigende Arbeit Gabriel's[4]) ist mir erst nach Abschluß meiner Arbeit bekannt geworden. Identifiziert wurde die Verbindung durch Elementaranalyse sowie durch Ueberführung in verschiedene Salze bzw. Doppelsalze.

1. 0,2133 g lieferten 0,6455 g CO_2 und 0,1222 g H_2O.
2. 0,2139 g lieferten 0,6440 g CO_2 und 0,1220 g H_2O.
3. 0,1872 g verbrauchten nach Kjeldahl 13.89 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl entsprechend 0,01945 g N.

Berechnet für $C_{18}H_{16}N_2$:	Gefunden:
C 82,77	1. 82,53 2. 82,11%
H 6,30	6,41 6,38%
N 10,94	3. 10,39%

Das nur aus konzentrierter Salzsäure in farblosen Nadeln krystallisierende Hydrochlorid schmolz sofort nach der Isolierung (durch Abpressen zwischen Filtrierpapier und zweistündiges Aufbewahren an der Luft getrocknet) erstmalig bei 95°, nahm dann gegen 105—110° wieder feste Form an und schmolz erneut bei 157—159°. Schon durch 24stündiges Aufbewahren über Aetzkalk verlor es seinen Chlorgehalt bis auf einen kleinen Rest, so daß der Schmelzpunkt auf 124° sank. Ein nach 24stündigem Liegen an der Luft analysiertes Hydrochlorid ergab folgende Werte:

1. 0,3666 g verbrauchten a) 17,92 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH,
   b) 18,03 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.
2. 0,0808 g verbrauchten a) 3,99 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH,
   b) 4,07 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.

---

[1]) Berichte **22** (1889), 3253.
[2]) Annalen **291**, 267.
[3]) Berichte **30** (1897), 1522 ff.
[4]) Berichte **41** (1908), 1127.

Berechnet für:		Gefunden:	
$C_{18}H_{16}N_2.HCl$	$C_{18}H_{16}N_2.2HCl$	1. a) 17,33	b) 17,44%
Cl 12,12	21,16	2. a) 17,51	b) 17,86%

Nach 70tägigem Aufbewahren des Salzes zunächst über Aetzkalk, dann über H_2SO_4 betrug der anfangs rapide Gewichtsverlust 31,18%, der Chlorgehalt 0,47% Cl.

Das ebenfalls nur aus konzentrierter Salzsäure durch Zusatz von Platinchlorid einheitlich erhaltene Platindoppelsalz bildete feine orangefarbene Nadelbüschel.

1. 0,1611 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0340 g Platin.
2. 0,4495 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0945 g Platin.
3. 0,1024 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0220 g Platin.

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2)_2H_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt 20,89	1. 21,11 2. 21,02 3. 21,48%

In der Literatur noch nicht beschrieben sind die aus konzentrierter salzsaurer Lösung dargestellten Doppelsalze des Quecksilbers und des Goldes.

Das Quecksilbersalz bildete Tafeln und flache Nadeln, die nach Erweichen (bei 180°) zwischen 193 und 195° schmolzen.

0,2085 g des exsikkatortrockenen Salzes ergaben 0,0525 g HgS.

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2.2HCl)_2HgCl_2$:	Gefunden:
Hg 21,39	21,70%

Die Golddoppelverbindung schied sich aus salzsaurer Lösung in hellgelben Flocken, aus alkoholhaltiger in gelben durchsichtigen Blättchen vom F. 115° aus.

1. 0,3525 g verloren bei 100° 0,0093 g; der Rückstand (0,3432 g) ergab 0,1124 g Au.
2. 0,2172 g verloren bei 100° 0,0060 g; der Rückstand (0,2112 g) ergab 0,0691 g Au.

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2.HAuCl_4 + H_2O)$:	Gefunden:
H_2O 2,91	1. 2,64, 2. 2,76%.
Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2.HAuCl_4)$:	Gefunden:
Au 32,87	1. 32,75, 2. 32,72%.

Nach Zusatz von Silbernitrat zu einer heißen alkoholischen Lösung des Pyrazinderivates resultierte mit und ohne Salpetersäurezusatz nach wenigen Sekunden ein Silbernitratdoppelsalz in Gestalt feiner glänzender Nadeln vom F. 247° (unter Aufschäumen). Der schwankende Trockenverlust (3,4—5,75%) des durch Wasser vollkommen zerfallenden Salzes ließ die Aufstellung einer Formel für das ungetrocknete Salz nicht zu. Dagegen scheint der bei 100° getrockneten Substanz die Zusammensetzung $C_{18}H_{16}N_2.AgNO_3$ zuzukommen. Der Silbergehalt von 5 Analysen betrug im Mittel 25,19%, berechnet für obige Formel 25,08% Ag.

Neben diesem Pyrazin resultierten aus den Mutterlaugen noch ein bei 126° schmelzendes Jodid sowie, nach dem Umsetzen mit Chlorsilber, ein Chlorid vom F. 175°, deren Halogengehalt jedoch nicht dem gesuchten Produkt entsprach, und unverändertes Ausgangsmaterial.

Das Ergebnis der bisherigen Versuche lehrt somit, daß die direkte Methylierung des Amidoäthylphenylketons bzw. -carbinols mit den gebräuchlichen Hilfsmitteln nicht zu der gewünschten

Verbindung führt. Mit Rücksicht auf diese Erfahrung wurde nunmehr die Darstellung des gesuchten Produktes auf dem Umweg über das Acetyl- bzw. Benzoylcarbinol angestrebt.

Methylierungsversuche mit acetyliertem bzw. benzoyliertem Amidocarbinol.

Acetylierung des Amidoäthylphenylcarbinols.

Zum Zweck der Acetylierung wurde 1 g des salzsauren Amidocarbinols mit der 10-fachen Menge Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten, bis nach erfolgter Lösung eine Verfärbung der Flüssigkeit eingetreten war (ein längeres Erhitzen führte zu öligen Produkten). Nach achttägigem Stehen des durch Einengen mit Alkohol vom Anhydridüberschuß befreiten Rückstandes im Exsikkator bildeten sich weiße seidenglänzende Nadelbüschel, die sich als halogenfrei erwiesen und bei 78° schmolzen. Da diese Verbindung weder mit Gold- noch mit Platinchlorid krystallisierbare Doppelverbindungen lieferte, wurde von einer analytischen Charakterisierung Abstand genommen. Dabei muß allerdings die Frage offen bleiben, ob ein N-Acetylderivat vorlag, oder ob die Acetylgruppe am Sauerstoff angetreten war. Im letzteren Fall hätten die basischen Eigenschaften erhalten bleiben müssen, während die Acidylierung am Stickstoff die Basizität schwächte.

Versuche zur Methylierung dieses Acetylderivates mit Jodmethyl verliefen ergebnislos. Weder durch mehrwöchiges Stehen bei gewöhnlicher Temperatur, noch durch zweistündiges Erhitzen am Rückflußkühler, noch auch durch zwölfstündige Einwirkung von Jodmethyl im Einschmelzrohr bei 100° ließen sich jodhaltige Abscheidungen gewinnen, so daß es den Anschein hat, als ob durch Einführung der Acetylgruppe die Substitution des restierenden Amidowasserstoffatoms verhindert wird.

Ebenso resultatlos verliefen die gleichzeitig angestellten Versuche zur Methylierung der Benzoylderivate des Amidoäthylphenylcarbinols. Ueber die Darstellung der beiden Benzoylverbindungen habe ich bereits früher[1]) berichtet. Analog dem passiven Verhalten des Acetylproduktes resultierten auch hier bei sechsstündigem Erhitzen der Mono- bzw. Dibenzoylverbindung mit Jodmethyl im Einschmelzrohr auf 100° keinerlei jodwasserstoffsaure Salze. Lediglich der Schmelzpunkt des Dibenzoylamidocarbinols (bisher 162°) erfuhr durch diese Behandlungsweise eine Erhöhung auf 165°. Dagegen wurde die Beobachtung gemacht, daß sich diese Verbindung durch Behandeln mit Salzsäure und Alkohol in ein nach vorhergehendem Sintern bei 203° schmelzendes Hydrochlorid überführen läßt, das aus alkoholischer Lösung in Form stark verästelter Nadeln krystallisiert.

0,1891 g verbrauchten 4,80 ccm $^1/_{10}$-N.-Silbernitrat.

Berechnet für $C_9H_{11}NO(C_6H_5.CO)_2.HCl$:	Gefunden:
Cl 8,98	9,01%

Diese Beobachtung wirkt um so befremdender, als die Methylierungsversuche gezeigt hatten, daß die basischen Eigenschaften

[1]) Arch. d. Pharm. **255** (1917) 147.

der Amidoverbindungen, wenigstens gegenüber Jodmethyl, schon durch den Eintritt nur einer Acylgruppe verdeckt werden, während das Hydrochlorid eine durchaus beständige Verbindung darstellt, die ihren Chlorgehalt selbst bei einjährigem Aufbewahren nicht verloren hatte.

Die im vorstehenden beschriebenen Versuche hatten somit die Unbrauchbarkeit auch dieser Methode für die beabsichtigte Methylierung ergeben.

Alkylierungsversuche mit Aldehyden.

Im Hinblick auf die bisherigen negativen Resultate wurde nunmehr versucht, durch Einwirkung von Formaldehyd direkt zu einem Methyl- oder doch zu einem Methylenderivat des Amidocarbinols zu gelangen. Andererseits sollte versucht werden, durch Umsetzung mit Benzaldehyd entweder eine Benzyl- oder eine Benzalverbindung zu erhalten und das gesuchte Methylierungsprodukt dann auf dem Umweg über eine quartäre Verbindung durch Wiederabspaltung des Benzaldehyds zu gewinnen (s. u.).

Methylierungsversuche mit Formaldehyd.

Entsprechend der Eschweiler[1]schen Gleichung $2\,[-NH_2] + 3\,CH_2O = 2\,[-NHCH_3] + CO_2 + H_2O$ wurde eine konzentrierte wässerige Lösung von 1 g des salzsauren Amidocarbinols (= 0.813 g freier Base) mit 0.65 g einer 38%igen Formaldehydlösung im Bombenrohr 4 Stunden lang auf 130° erhitzt. Nach Behandlung des teilweise braungefärbten Rohrinhaltes mit heißem Wasser (zur Zersetzung einer etwa gebildeten Methylenverbindung und zur Entfernung harzartiger Reaktionsprodukte) und vergeblichen Krystallisationsversuchen wurde der Verdunstungsrückstand der wässerigen Lösung durch Darstellung eines ölig bleibenden Quecksilberdoppelsalzes vorgereinigt und aus diesem dann, nach Entfernung des Metalls, eine Platindoppelverbindung in rotgelben körnigen Krusten vom F. 171° gewonnen. Die Ausbeute war jedoch so gering und die Krystallabscheidung so wenig charakteristisch, daß von der Wiederholung des Versuches mit größeren Materialmengen abgesehen wurde.

Ebenso ergebnislos verlief der Versuch, unter Anwendung der freien Base 2 Mol. Formaldehyd auf 1 Mol. der Amidoverbindung, entsprechend den Angaben von Hess und Uibrig[2], einwirken zu lassen. Nach fünfstündigem Erhitzen im Einschmelzrohr auf 100° ließen sich aus dem Rohrinhalt nur minimale Mengen zweier Quecksilberdoppelsalze darstellen. Die zuerst isolierten farblosen Tafeln schmolzen bei 95 bis 97°, weitere Krystallabscheidungen in Form warziger Krusten zeigten den F. 160°.

Eine Einwirkung des Formaldehyds auf das Amidocarbinol war somit nicht in der erwünschten Weise erfolgt.

Reaktionsversuche mit Benzaldehyd.

In Anlehnung an die Versuche von Hess und Uibrig (l. c.) wurde 1 g des salzsauren Amidopropiophenons mit 1 g Benz-

[1]) Berichte 38 (1905), 880.
[2]) Berichte 48 (1915), 1974.

aldehyd und 4 g Alkohol bei Gegenwart konzentrierter Salzsäure 7 Stunden lang im Wasserbad auf 90° erwärmt. Das im Vakuum eingeengte und durch Extraktion mit Aether vom Benzaldehydüberschuß befreite Reaktionsprodukt bestand aus schwach bräunlichen Krystallflittern vom F. 174°, die sich in heißem Aceton, leicht auch in Wasser und Alkohol lösten und mit Goldchlorid ein öliges Doppelsalz lieferten. Die Platindoppelverbindung dieses Salzes bildete rotgelbe durchsichtige Nadeln, die unter Aufschäumen bei 187° schmolzen, deren Platingehalt indessen sogar den für die Doppelverbindung des Ausgangsmaterials berechneten Wert überstieg.

0,2770 g ergaben 0,0794 g Platin.

Berechnet für $(C_9H_{11}NO)_2H_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt 27,55	28,66%

Das gesuchte Reaktionsprodukt war somit unter obigen Bedingungen nicht erhalten worden.

Gleichzeitig wurde die Darstellung eines Einwirkungsproduktes von Benzaldehyd auf freies Amidoäthylphenylcarbinol in Angriff genommen. 1 g des Amidocarbinols wurde mit 1,5 g Benzaldehyd und wenig Aether 7 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Da der ölige Verdunstungsrückstand des Reaktionsgemisches nicht krystallinisch erhalten werden konnte, andererseits aber eine Probe beim Ausschütteln mit 10%iger Salzsäure die farblosen Krystalltafeln des Ausgangsmaterials (F. 187—189°) lieferte, wurde angenommen, daß eine Verbindung des Benzaldehyds mit Amidocarbinol vorlag, und daß diese durch die Säurebehandlung eine Spaltung erfahren habe. Unter Berücksichtigung der mangelnden Krystallisierbarkeit des Reaktionsproduktes wurde die Hauptmenge direkt der Methylierung unterworfen und zu diesem Zweck mit Jodmethyl mehrere Tage bei Zimmertemperatur in Reaktion belassen; dem braunen öligen Verdunstungsrückstand wurden durch Ausschütteln mit Wasser die löslichen Anteile entzogen.

Neben geringen Mengen jodfreier Nadeln vom F. 118° (Benzoesäure?) wurden durchsichtige Tafeln vom F. 169—170° erhalten, die ihrem Jodgehalt nach aus dem Hydrojodid des gesuchten Methylamidoäthylphenylcarbinols zu bestehen schienen, mithin keine Benzoylgruppe enthielten.

0,1711 g des bei 100° getrockneten Hydrojodids verbrauchten 5,90 ccm $^1/_{10}$-N.-Silberlösung und lieferten 0,1389 g AgJ.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HJ$:	Gefunden:
J 43,30	43,86%

Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht ferner die Form der aus dem Filtrat dieser Bestimmung dargestellten freien Base, die sich als weißer, aus seidenglänzenden Nadeln bestehender Wandbelag abschied. Das zur weiteren Charakterisierung dargestellte Golddoppelsalz bildete hellgelbe flache Nadeln, die (nach Erweichen bei 108°) bei 111,5° schmolzen und somit den Eigenschaften des durch Reduktion des Methylamidopropiophenons erhaltenen Doppelsalzes (F. 115°) nahekommen.

Da ein unter gleichen Bedingungen, aber ohne Benzaldehyd, angestellter Versuch nur ein quartäres Jodid lieferte, so dürfte

die Entstehung der in etwas größeren Mengen als bisher isolierten Methylamidoverbindung nur auf die intermediäre Bildung einer Benzal- oder einer von dieser abgeleiteten quartären Verbindung im Sinne der von Decker und Becker[1]) angegebenen Darstellungsweise sekundärer Amine zurückzuführen sein. Wie diese Autoren nachgewiesen haben, entsteht durch Kondensation primärer Amine mit einem Aldehyd ein Alkylidenamin, das durch Addition von Jodmethyl eine quartäre Verbindung liefert. Diese erfährt dann durch Hydrolyse eine Spaltung in Aldehyd und ein sekundäres Amin mit der Alkylgruppe des Jodalkyls im Sinne der Gleichungen:

$$R.NH_2 + R''.CHO \rightarrowtail R''.CH{=}NR + H_2O$$

$$R''.CH{=}NR + R'J = R''.CH{=}N\begin{matrix}R'\\R\\J\end{matrix}$$

$$R''.CH{=}N\begin{matrix}R'\\R\\J\end{matrix} + H_2O = R''.CHO + N\begin{matrix}R'\\R\\H\end{matrix} + HJ.$$

Da weitere Versuche, auf diese Weise die Zwischenprodukte oder größere Mengen des Methylierungsproduktes zu erhalten, nicht zum Ziel führten, wurden die Versuche, auf dem Umweg über das Amidocarbinol zu ephedrinähnlichen Verbindungen zu gelangen, vorläufig aufgegeben.

Alle bisherigen Methylierungsversuche des Amidopropiophenons auf direktem und indirektem Wege haben somit entweder völlig versagt oder doch nur so geringe Ausbeuten geliefert, daß eine Charakterisierung des Reaktionsproduktes meist unmöglich war. Im allgemeinen haben die vorstehenden Versuche gezeigt, daß die Anwendung berechneter Mengen der Methylierungsmittel nicht zum Ziel führen kann, da die Reaktion bis zur Bildung quartärer Verbindungen fortschreitet. Weiter ergab sich, daß die Methylierung der salzsauren Salze wesentlich größere Schwierigkeiten bietet als die der freien Amidobase, und daß Methylierungsversuche des freien Amidopropiophenons, infolge der eintretenden Pyrazinbildung, von vornherein als erfolglos erscheinen müssen. Die beste Ausbeute an dem gesuchten Methylamidoäthylphenylcarbinol lieferte noch der unter Anwendung von Benzaldehyd und Jodmethyl vorgenommene Versuch; indessen lehrt die auch in diesem Fall nur geringe Ausbeute, daß die Hauptreaktion nicht in dem gewünschten Sinne verläuft. Da die Resultate, welche bei der Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon erzielt wurden, wesentlich besser waren als die, welche nach den vorstehenden Angaben erzielt wurden, so gelangte die Darstellung des gesuchten Produktes nunmehr nur auf dem Wege über das Brompropiophenon zur Ausführung.

---

[1]) Annalen 395 (1913), 362.

II. Synthese aus Methylamin und Brompropiophenon.

α-Methylamido-Aethylphenylketon.

Die Darstellung des α-Methylamido-Aethylphenylketons erfolgte im wesentlichen nach den früher gemachten Erfahrungen im Sinne der Gleichung:

$$C_6H_5.CO.CHBr.CH_3 + 2NH_2CH_3 = C_6H_5CO.CH(NHCH_3).CH_3 + NH_2CH_3.HBr.$$

Mit Rücksicht auf die geringe Löslichkeit des Methylamins in Benzol und die dadurch erforderliche Verarbeitung relativ großer Flüssigkeitsmengen wurde von der Verwendung benzolischer Lösungen abgesehen und statt dessen in absolut-alkoholischer Lösung gearbeitet. Vorversuche mit kleinen Mengen bestätigten die bereits früher gemachte Beobachtung, daß die Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon in der Kälte nur langsam erfolgt und daß dementsprechend die Menge des unveränderten Materials bei längerem Stehen des Reaktionsgemisches abnahm. Allerdings ging damit eine stärkere Braunfärbung des Reaktionsproduktes parallel. Bei der Verwendung von 2 Molekülen NH_2CH_3 auf 1 Molekül Brompropiophenon ergab sich eine starke Verunreinigung der gesuchten Verbindung durch Methylaminsalze, indessen mußte dieser Uebelstand in Kauf genommen werden, da ein mit äquimolekularen Mengen der Reagentien ausgeführter Versuch nur eine wesentlich geringere Ausbeute lieferte. Ein weiterer Versuch, das Methylamidoketon durch Einleiten gasförmigen Methylamins in ätherische Brompropiophenonlösung zu gewinnen, zeigte gegenüber der bisherigen Darstellungsmethode keine Vorteile, da das Verfahren infolge der hohen Löslichkeit des Methylamins eine ständige sorgfältige Ueberwachung erforderte, ohne daß die Ausbeute besonders gut gewesen wäre. Durch Ueberführung in das Hydrochlorid und Umkrystallisieren aus heißem Aceton ließ sich eine teilweise Reinigung des Rohproduktes erzielen. Das hieraus dargestellte Platindoppelsalz zeigte (allerdings nur in den ersten Krystallabscheidungen), übereinstimmend mit früheren Angaben, den F. 187° unter Schwärzung und Aufschäumen. Eine Pt-Bestimmung bewies die Identität des Reaktionsproduktes mit dem gesuchten Methylamidoäthylphenylketon:

0,6687 g des bei 100° getrockneten Platindoppelsalzes ergaben 0,1776 g Platin.

Berechnet für $(C_6H_5.CO.CH(NHCH_3).CH_3)_2H_2PtCl_6$: Pt 26,52 — Gefunden: 26,56%

Entsprechend diesen Vorversuchen wurden die unter Eiskühlung portionsweise zusammengebrachten Lösungen von Methylamin und Brompropiophenon nach vierstündigem Stehen in der Kälte allmählich unter weiterer Kühlung mit verdünnter Salzsäure übersättigt. Die zur Rückgewinnung des unverändert gebliebenen Brompropiophenons nunmehr auf ein Drittel ihres Volumens eingeengte und mit Wasser verdünnte Lösung schied nach mehrstündigem Stehen ölige Massen ab, die getrennt und bei einer erneuten Darstellung verwendet wurden. Aus der überstehenden Lösung resultierte nach dem Eindunsten und Aufbewahren im

Vakuum-Exsikkator ein schwarzbraunes dick-öliges Liquidum, das mit heißem Aceton ausgezogen wurde. Der Verdunstungsrückstand der Acetonlösung bestand aus einer ebenso dunklen öligen Masse (I).

Der noch immer dunkel gefärbte Rückstand, dem Aceton keine nennenswerten Mengen des Reaktionsproduktes mehr zu entziehen vermochte, wurde mit kaltem, absolutem Alkohol erschöpft, die eingedampften Auszüge durch Ueberschichten mit Aceton von mitgelösten Methylaminsalzen möglichst befreit und das erneut eingeengte Filtrat durch Schichten mit Aether gefällt. Das sich am Boden abscheidende dunkelbraune Liquidum (II) zeigte im wesentlichen die Eigenschaften des Verdunstungsrückstandes der Acetonlösung (I). Die beiden Rohprodukte wurden in derselben Weise getrennt weiterbehandelt.

Durch Aufnehmen der Rückstände (I und II) mit Wasser und Umsetzung der Filtrate mit Chlorsilber resultierten rote, stark grün fluoreszierende Lösungen, deren Färbung durch Behandlung mit Kohle aufgehellt werden konnte. Die Verdunstungsrückstände dieser Lösungen waren öliger Natur und gingen auch im Vakuum-Exsikkator nicht in den krystallisierten Zustand über. Erst durch Verrühren mit Aether und sofortiges Einstellen in den Vakuum-Exsikkator erstarrten die Rückstände zu spröden blasigen Massen, die sich in Essigäther leicht, schwer dagegen in siedendem Aceton lösten. Da durch Ueberschichten der alkoholischen Lösungen mit Aether nur ein unreines Produkt resultierte, wurden die Rückstände durch Umkrystallisieren aus siedendem Aceton gereinigt. Es resultierten so flockige Gebilde, die ohne weitere Reinigung zwischen 165—172° schmolzen, und in diesem rohen Zustand direkt zur Reduktion verwendet wurden.

Aus den letzten Mutterlaugen dieser Acetonlösungen resultierten — selbst nach dem Ansäuern mit Salzsäure — halogenfreie Produkte von F. 118°, die bisher nicht weiter untersucht wurden, da sie keine basischen Eigenschaften besaßen.

Der in Aceton unlösliche Rückstand bestand aus salzsaurem Methylamin, wie durch Bestimmung des Schmelzpunktes (224°) gezeigt werden konnte.

α-Methylamidoäthylphenylcarbinol.

Gelegentlich der früher (l. c.) vorgenommenen Reduktion des Methylamidopropiophenons zu dem entsprechenden Methylamidocarbinol mit Hilfe von Natriumamalgam in schwach saurer Lösung hatte es sich gezeigt, daß trotz Einhaltung der entsprechenden Vorsichtsmaßregeln ein erheblicher Teil des Materials eine tiefergreifende Zersetzung erleidet, so daß die Ausbeute nur minimal war. Eine Möglichkeit, diesen Uebelstand zu umgehen, bot die Anwendung der katalytischen Hydrierung, vorausgesetzt, daß nicht auch hier die Belastung der Amidogruppe hemmend auf den Verlauf der Reaktion einwirkte.

Da Vorversuche nach anfänglichen Schwierigkeiten günstig verliefen, wurden nach dem von Mannich[1]) angegebenen und von mir bereits mit Erfolg zur Reduktion des Amidoäthylphenyl-

[1]) Arch. d. Pharm. 153 (1915), 181.

ketons[1]) angewandten Verfahren je 5 g des rohen salzsauren Methylamidoäthylphenylketons mit der Hälfte ihrer Menge Palladiumkohle (2% Pd enthaltend) und der zur Lösung des Methylamidoketons erforderlichen Menge Wasser unter einem Ueberdruck von etwa $\frac{1}{3}$ Atmosphäre in der „Schüttelente" der katalytischen Hydrierung unterworfen. Nach anfänglich nur langsamer Wasserstoffaufnahme stieg diese nach ein bis zwei Stunden auf ihren Höhepunkt, so daß sich im Schüttelgefäß ein luftverdünnter Raum bildete, um dann wieder stark nachzulassen. Die Hydrierung gelang am besten mit reinem Ausgangsmaterial, sie versagte fast vollkommen, sobald größere Mengen salzsauren oder bromwasserstoffsauren Methylamins zugegen waren, z. B. als versucht wurde, das zum Sirup eingedampfte Reaktionsprodukt von Methylamin und Brompropiophenon (s. o.) oder ein ungenügend gereinigtes Material zu hydrieren, um so das lästige Umkrystallisieren aus heißem Aceton zu umgehen und auf diesem Wege das auch aus wässeriger Lösung gut krystallisierende, durch Hydrierung entstehende salzsaure Methylamidoäthylphenylcarbinol von den begleitenden Methylaminsalzen durch Krystallisation zu trennen.

Versuche, die Reaktion unter gewöhnlichem Atmosphärendruck analog dem Verfahren von Busch[2]) durchzuführen, mißlangen vollständig. Weder bei gewöhnlicher Temperatur noch im Wasserbad konnte durch zweistündiges Einleiten von H_2 eine Hydrogenisation hervorgerufen werden.

Dagegen resultierten nach obigem Verfahren nach dem Abfiltrieren der Palladiumkohle und Einengen des Filtrates unter Zusatz von wenig verdünnter Salzsäure farblose, gut ausgebildete rhombische Tafeln von F. 184°. Durch Reinigung über das Platinsalz (s. u.) stieg der F. auf 187°. Diese leichte Krystallisierbarkeit mußte um so mehr befremden, als das seinerzeit durch Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung erzielte Hydrochlorid durch besonders leichte Löslichkeit ausgezeichnet war und selbst aus absolutem Alkohol nicht krystallisiert hatte gewonnen werden können. Eine Gewinnung in reiner Form war damals nur durch Behandeln des Verdunstungsrückstandes mit Aceton (in Gestalt weißer Warzen vom F. 180/181°) und durch Ueberschichten der konzentrierten, absolut alkoholischen Lösung mit Aether (in Form weißer Flocken desselben Schmelzpunktes) möglich gewesen. Da sich auch, abgesehen von der beobachteten H_2-Aufnahme bei der Reduktion das Ausgangsmaterial, das salzsaure Methylamidoäthylphenylketon, durch seine leichte Löslichkeit erheblich von dem erhaltenen Reaktionsprodukt unterscheidet, konnte es sich auch nicht um unverändertes Methylamidoketon handeln. Daß andererseits keine tiefergreifende Umsetzung bei der Reduktion eingetreten war, ergab sich zunächst aus der Bestimmung des Chlorgehalts:

0.6167 g des bei 100° getrockneten Salzes verbrauchten zur Titration 30,27 g $^1/_{10}$-N.-Ag-Lösung.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:	Gefunden:
Cl 17,57	17,40%

[1]) Arch. d. Pharm. 255 (1917), 142.
[2]) Ztschr. f. angew. Chem. 1918, I., 232.

Da indessen der Chlorgehalt keinen Aufschluß darüber zu geben vermag, ob wirklich eine Aufnahme von Wasserstoff in dem gewünschten Sinne stattgefunden hat — die Differenz liegt innerhalb der analytischen Fehlergrenzen —, so mußte die Verbindung durch Ueberführung in ihr Acetyl- und Benzoylderivat, in die freie Base und ihre Gold- und Platindoppelsalze näher charakterisiert werden.

Acetylmethylamidoäthylphenylcarbinol.

Da nach den Angaben Millers (l. c.) Acetylchlorid für die Zwecke der Acetylierung des Ephedrins ungeeignet ist, wurde das von diesem und Calliess benutzte Essigsäureanhydrid zur Einführung des Säurerestes angewandt.

1 g des salzsauren Methylamidocarbinols wurde mit der zehnfachen Menge Essigsäureanhydrid vier Stunden lang am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten, darauf das überschüssige Anhydrid mit dem zum Nachspülen des Kölbchens benutzten Alkohol auf dem Wasserbad verdampft, und der zähe Rückstand mit Aceton verrieben. Das Aceton nahm nur einen Teil des Verdunstungsrückstandes auf, während der größte Teil des Reaktionsproduktes als weißes, auch in heißem Aceton nur wenig lösliches Pulver zurückblieb. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol, besser durch Zusatz von Aceton zur alkoholischen Lösung in der Wärme, resultierten farblose Tafeln, die zwischen 165—167° schmolzen, Wie durch die Analyse ihres Chlorgehaltes festgestellt werden konnte, handelte es sich um ein Monoacetylderivat der Verbindung $C_{10}H_{15}NO$.

0,4460 g der exsikkatortrockenen Substanz ergaben 0,2658 g AgCl.

Berechnet für $C_{10}H_{14}(CH_3CO).NO.HCl$:	Gefunden:
Cl 14,56	14,74%

Diese Verbindung zeigt äußerlich Aehnlichkeit mit dem salzsauren Salz des aus Ephedrin und aus Pseudoephedrin dargestellten Acetylderivates. Auch dieses bildet farblose tafelförmige Krystalle. Der Schmelzpunkt des aus naturellem Material gewonnenen Derivates liegt dagegen 10° höher (Miller, Calliess).

Zur Darstellung der freien Acetylbase wurde das Filtrat obiger Chlorbestimmung nach der Entsilberung auf ein Drittel seines Volumens eingeengt und nach dem Uebersättigen mit Natronlauge mit Aether ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung schieden sich an den Wandungen lange, seidenglänzende Nadeln vom F. 113° aus. Da es indessen fraglich war, ob nicht durch das Eindampfen der von der Chlorbestimmung herrührenden saueren Lösung eine Abspaltung der Acetylgruppe eingetreten war, wurde eine neue Probe der salzsauren Acetylverbindung mit Soda und Aether ausgeschüttelt. Die so isolierte freie Acetylbase resultierte indessen nur in Gestalt einer gelblichen (amorphen) dickölige Flüssigkeit, die weder durch wochenlanges Aufbewahren im Exsikkator noch auch durch Impfen mit kleinen Mengen obiger, bei 113° schmelzenden Verbindung zur Krystallisation zu bringen war. Ebensowenig gelang es, nach der von Calliess bei der Acetylverbindung des Ephedrins angewandten Methode, die freie Acetyl-

base durch vierstündiges Erhitzen des salzsauren Salzes mit Sodalösung auf dem Wasserbad und Extrahieren des Reaktionsgemisches mit Aether krystallisiert zu erhalten.

Mithin kann obige, bei 113° schmelzende Base nicht aus der Acetylverbindung bestanden haben, vielmehr muß angenommen werden, daß durch das Einengen in saurer Lösung die Acetylgruppe völlig eliminiert wurde. Diese auskrystallisierte Base muß also ebenfalls als Methylamidoäthylphenylcarbinol angesprochen werden, wie weiter unten gezeigt wird. Sie stimmt im Schmelzpunkt, Gestalt und Glanz mit der von mir 1914 durch Reduktion des Methylamidopropiophenons mit Natriumamalgam in saurer Lösung isolierten Base überein.

Benzoyl-Verbindung $C_{10}H_{13}(C_6H_5.CO)_2.NO$.

Zur weiteren Kennzeichnung der erhaltenen Verbindung wurde die aus dem salzsauren Salz isolierte freie Base einer Benzoylierung nach Schotten-Baumann unterworfen. Aus der ätherischen Ausschüttelungsflüssigkeit des Reaktionsgemisches resultierte zunächst eine farblose ölige Abscheidung, die allmählich zum Teil in farblose Säulen überging. Durch Behandeln mit Alkohol wurden die öligen Beimengungen entfernt. Die so isolierten Tafeln schmolzen bei 114—115°.

Da infolge der Gaseinschränkung eine Elementaranalyse nicht durchgeführt werden konnte, mußte die Zahl der eingetretenen Benzoylreste durch Verseifung bestimmt werden, wobei die basische Natur des entbenzoylierten Reaktionsproduktes zu beachten war.

0,3640 g des getrockneten Materials verbrauchten scheinbar nur 1,95 ccm ½-N.-KOH (Indikator: Methylrot). Aus obiger Menge der Dibenzoylverbindung werden durch die Verseifung 0,1611 g Methylamidoäthylphenylkarbinol in Freiheit gesetzt, die ihrerseits 1,96 ccm ½-N.-HCl binden. Durch Addition des gefundenen und des errechneten Wertes ergibt sich die zur Verseifung wirklich erforderliche Menge ½-N.-Lösung = 3,91 ccm ½-N.-KOH. Berechnet für die Dibenzoylverbindung: 3,90 ccm ½-N.-KOH.

Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich das Ausgangsmaterial wiedergewinnen, das unverändert den F. 76° zeigte. Eine Umlagerung, analog der bei der Acetylierung beobachteten, war somit bei der Benzoylierung nicht erfolgt. Damit im Einklang steht die Beobachtung, daß der Schmelzpunkt der zum Vergleich aus der Base vom F. 113° dargestellten Benzoylverbindung bei 118—119° gefunden wurde.

Das isolierte Benzoylierungsprodukt der bei 76° schmelzenden Base bestand somit aus Dibenzoylmethylamidoäthylphenylcarbinol, das auch bezüglich seines Schmelzpunktes den Derivaten der natürlichen Basen nahesteht:

Nach den Angaben Millers bildet die Dibenzoylverbindung des Ephedrins weiße, säulenförmige, in Wasser unlösliche Krystalle vom F. 115/116°. Das entsprechende Derivat des Pseudoephedrins schmilzt bei 119/120° (Ladenburg-Oelschlägel).

War so die Verbindung schon als das gesuchte Reaktionsprodukt der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ charakterisiert, so blieb

noch immer die verschiedene Löslichkeit des salzsauren Salzes dieser Darstellung und des 1914 beschriebenen Chlorids ungeklärt. Auch diese Unstimmigkeit sollte bald ihre befriedigende Erklärung finden (s. u.).

Zuvor mußte jedoch durch Darstellung und Charakterisierung der Platin- und Gold-Doppelsalze die Verbindung einmal weiter identifiziert und zum anderen auf ihre Beziehungen zu den natürlichen Basen, dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin, geprüft werden.

Platin-Doppelsalz.

Die aus dem Hydrochlorid dargestellte Platinverbindung schied sich leicht aus mäßig konzentrierter Lösung in gelbroten Nadeldrusen aus, die bei 183° unter Aufschäumen schmolzen. Auch diese Verbindung besaß den berechneten Platingehalt:

1. 0,6594 g des bei 100° getrockneten Materials lieferten 0,1757 g Platin.
2. 0,7584 g des bei 100° getrockneten Materials lieferten 0,1994 g Platin.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$:	Gefunden: 1.	2.
Pt 26,32	26,64%	26,29%

Das aus dem Filtrat dieser Bestimmung erhaltene salzsaure Salz bildete stark lichtbrechende, farblose rhombische Tafeln vom F. 187°.

Im Gegensatz hierzu stellte das früher (l. c.) gewonnene Platinsalz spitze rote Krystalle vom Schmelzpunkt 191° dar. Das Platin-Doppelsalz des Ephedrins bildet blaßgelbe Nadeln vom F. 186°, das des Pseudo-Ephedrins scheidet sich ölig aus und wird durch Wasser zersetzt (Ladenburg und Oelschlägel).

Goldchlorid-Doppelsalz.

Auch das Goldchlorid-Doppelsalz wich in seinem Verhalten von den früheren Beobachtungen ab. Die neue Verbindung lieferte zunächst ebenfalls nur ölige Abscheidungen, diese konnten jedoch durch Lösen in Alkohol und Zugabe von Salzsäure unter der Einwirkung der Winterkälte in glänzende goldgelbe Nadeln vom F. 107° (1. Krystallisation) übergeführt werden. Ihr Goldgehalt lag etwas zu hoch:

0,8950 g verloren im Exsikkator 0,0115 g an Gewicht.
0.8835 g der exsikkatortrockenen Verbindung lieferten 0.3493 gAu.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 39,11	39,53%

Als zweite Krystallisation resultierten säulenförmige durchsichtige Krystalle, die bei 113° unter Gasentwicklung zu einer trüben Flüssigkeit schmolzen. Ihr Goldgehalt nähert sich dem berechneten Wert bis auf 0,23%. Ein Gewichtsverlust im Exsikkator konnte nicht beobachtet werden.

0,3887 g lieferten 0,1529 g Gold.

Berechnet:	Gefunden:
Au 39,11	39,34%

Weitere Krystallabscheidungen schmolzen bei 115/118°, lieferten aber keine klare Schmelze. Von einer Analyse wurde daher Abstand genommen.

Im Gegensatz hierzu schmolz die 1914 dargestellte Verbindung, die sich ebenso zunächst ölig ausgeschieden hatte, bei 126°, nachdem bereits bei 120° ein Erweichen eingetreten war. Da indessen das Aurat seinerzeit nicht rein erhalten worden war (der Goldgehalt wurde um 1,3% zu hoch gefunden), hat die Gegenüberstellung beider Verbindungen nur beschränkten Wert.

Das Golddoppelsalz des Pseudoephedrins bildet lange, verzweigte Nadeln vom F. 124° (Calliess).

Freies Methylamidoäthylphenylcarbinol.

Waren bisher die Differenzen in dem Schmelzpunkt der verglichenen Verbindungen nicht nennenswert groß, so ergaben sich echt erhebliche Unterschiede bei dem Vergleich der freien Basen.

Das seinerzeit aus dem Platindoppelsalz isolierte Methylamidocarbinol bildete weiße verfilzte Nadeln, die bei 114—115° schmolzen. In Uebereinstimmung damit wurde der Schmelzpunkt der aus der Acetylverbindung isolierten freien Base bei 113° gefunden. Ebenso stimmte das Aeußere dieser Verbindung, die in weißen, seidenglänzenden Nadeln als Wandbelag resultierte, völlig mit obigem Material überein.

Im Gegensatz hierzu resultierte aus der Behandlung des bei 184° schmelzenden, gut krystallisierten salzsauren Salzes mit Soda und Aether eine zunächst ölige Masse, die beim Stehen krystallinisch wurde. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aether, dann aus Petroläther wurde die Verbindung in Gestalt filziger Nadelrosetten gewonnen, die den bereits früher beobachteten aromatischen, nicht näher definierbaren Geruch in stärkerem Maß aufwiesen als die Base vom F. 113°. Auffallenderweise schmolz die Verbindung aber schon bei 76°, selbst nach erneutem wiederholten Umkrystallisieren. Auch eine aus reinstem salzsauren Salz durch Natriumcarbonat und Aether isolierte Base zeigte trotz wiederholten Umkrystallisierens denselben Schmelzpunkt. Aeußerlich unterscheiden sich beide Verbindungen nur dadurch, daß die niedrigschmelzende Base etwas leichter löslich ist und feinere und stärker verästelte Nadeln bildet, die wenig schwächer glänzen als die Verbindung vom F. 113°.

Da reines Chlorid als Ausgangsmaterial gedient hatte, und auch durch wiederholtes Umkrystallisieren aus den verschiedensten Lösungsmitteln der Schmelzpunkt keine Veränderung erfuhr, war die Möglichkeit einer Verunreinigung der freien Base ausgeschlossen. Die Reinheit des Materials ergab sich weiter durch die Isolierung der ebenso schmelzenden Base aus dem Filtrat der analytisch charakterisierten 2. Pt-Doppelverbindung, und zwar zeigten sowohl die ersten als auch die weiteren Krystallisationen übereinstimmend den F. 76°. Ebenso ließ sich diese Base wieder in das bei 183° schmelzende, aus rhombischen Tafeln bestehende Salz überführen.

Einen ähnlichen, noch niedrigeren F. (60°) gibt Fourneau für das auf dem Weg über das Phenylpropylenjodhydrin dargestellte

freie Methylamidoäthylphenylcarbinol. Indessen dürfte wohl kein reines Material vorgelegen haben, da Fourneau den Schmelzpunkt des salzsauren Salzes bei 178° fand. Im Einklang damit wurde der Schmelzpunkt der aus den letzten Krystallisationen des Hydrochlorids isolierten freien Base vor dem Umkrystallisieren bei 64—65° gefunden. Ein weiterer Hinweis auf die Identität der verglichenen Verbindungen ist durch den gleichartigen Geruch der Basen gegeben, der auch von Fourneau beobachtet wurde.

Im direkten Gegensatz zu diesen Beobachtungen war andererseits der Schmelzpunkt der aus der Acetylverbindung (nach der Entfernung des Säurerestes) resultierenden freien Base bei 113° gefunden worden. Auch lieferte dieses hochschmelzende Methylamidocarbinol kein leicht krystallisierendes Hydrochlorid.

Dieser auffallende Unterschied in den Schmelzpunkten der beiden Basen (fast 40° Differenz) läßt sich nur erklären durch die Annahme einer Umlagerungsfähigkeit, wie sie von E. Schmidt für die natürlich vorkommenden Alkaloide (Ephedrin ⇄ Pseudoephedrin) experimentell festgestellt und wie sie von Calließ für die Umwandlung Ephedrin → Pseudoephedrin speziell durch Acetylierung bewiesen worden ist. Wenn aber die Acetylierung auch bei der synthetischen Verbindung in diesem Sinne gewirkt hatte, so war auch anzunehmen, daß diese sich gegen andere Agentien, speziell gegen Salzsäure, ebenso verhalten mußte wie die natürlich vorkommenden Basen.

Umlagerungsversuche.

Verhalten des synthetischen Hydrochlorids gegen konzentrierte Salzsäure.

Analog einem von E. Schmidt[1]) bei der Umwandlung des Ephedrins in das Pseudoephedrin angewandten Verfahren wurde 1 g des gut krystallisierten salzsauren Methylamidoäthylphenylcarbinols mit der zehnfachen Menge 25%iger Salzsäure im Rohr eingeschlossen und 12 Stunden lang im Wasserbad erhitzt.

Beim Verdunsten der schwach gelblich gefärbten Lösung resultierte zunächst unverändertes Chlorid, gekennzeichnet durch die gute Krystallisierbarkeit, die rhombische Form und den F. 183° sowie durch Ueberführung in die freie Base, die, wie das Ausgangsmaterial, bei 76° schmolz.

In Anbetracht der leichten Löslichkeit des früher aus der hochschmelzenden freien Verbindung hergestellten salzsauren Salzes mußte sich — falls überhaupt eine Umlagerung stattgefunden hatte — das Hydrochlorid der umgelagerten Verbindung in den Mutterlaugen befinden. Diese wurden daher in die freie Base übergeführt.

Bei dem Zusatz von Sodalösung blieb die Flüssigkeit klar. Aether entzog ihr noch beträchtliche Mengen einer freien Base, die sich beim Verdunsten des Lösungsmittels als ein aus dünnen, verfilzten Nadeln bestehender Wandbelag, der durch ölige Beimengungen

[1]) Arch. d. Pharm. 244 (1906), 239.

verunreinigt war, abschied. Nach dem Abpressen und Umkrystallisieren zeigte diese Verbindung den Schmelzpunkt 76° und erwies sich somit als unverändertes Material.

Auffallenderweise erfuhr die noch stark alkalische Lösung, die an Aether nach viermaligem Ausschütteln nichts mehr abgab, durch Zusatz von konzentrierter Natronlauge eine starke, milchige Trübung, die beim Durchschütteln mit Aether von diesem aufgenommen wurde. Bei dem Verdunsten der Aetherlösung resultierten sofort leicht krystallisierende seidenglänzende Nadeln in Gestalt eines dichten zusammenhängenden Wandbelags, die bei 112—115° schmolzen und sich bei dem Umkrystallisieren aus Aether als schwerer löslich erwiesen als die Verbindung vom F. 76°.

Der Versuch hatte also bewiesen, daß in der Tat das synthetische Produkt auch durch Behandeln mit Salzsäure eine Umwandlung erfährt im Sinne der Umlagerung des Ephedrins in das Pseudoephedrin, und zwar hatte sich auch hier die Reaktion nur bis zu einem gewissen Grade vollzogen, ähnlich wie sich auch Ephedrin und Pseudoephedrin nur bis zur Erreichung eines Gleichgewichtszustandes umlagern lassen.

Andererseits hatte der Versuch im Zusammenhang mit den früheren Analysen weiter aber auch bewiesen, daß sowohl der Base vom F. 76° als auch der bei 113° schmelzenden Verbindung die Formel $C_{10}H_{15}NO$ zukommt. Der Kürze halber soll im folgenden das niedrig schmelzende Methylamidoäthylphenylkarbinol als Base **A**, das hoch schmelzende Produkt als Base **B** bezeichnet werden.

Wenn nun unter der Einwirkung der Salzsäure die Umlagerung der Base A in die Base B stattgefunden hatte, so war es auch denkbar, daß dieselbe Reaktion bei dem Eindampfen der durch katalytische Hydrierung erhaltenen wässerigen Lösung eingetreten sein konnte. Auch hier war ja ein Zusatz von verdünnter Salzsäure gemacht worden, die bei dem Einengen der Lösung natürlich konzentrierter werden mußte. Vorausgesetzt, daß die Umlagerung überhaupt bei gewöhnlichem Druck stattfand, mußten auch die hierbei resultierenden Mutterlaugen die hochschmelzende Base enthalten.

Auch aus diesen Mutterlaugen wurde zunächst durch Ausschütteln mit Soda und Aether eine Base von Typus A neben ölig bleibenden Anteilen isoliert. Bei dem nach mehrfachem Ausschütteln mit Aether erfolgenden Zusatz konzentrierter Natronlauge zeigte sich dieselbe Erscheinung wie bei obigem Versuch: auch hier trat eine milchige Trübung auf, die von Aether aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung krystallisierte dann in der Tat die Base B in typischen seidenglänzenden zusammenhängenden Nadeln als Wandbelag.

Neben diesen beiden Formen resultierte schließlich bei dem Umkrystallisieren der weniger gut ausgebildeten und der ölig gebliebenen Anteile aus Chloroform ein weißes Pulver, das bei dem Erwärmen der chloroformhaltigen ätherischen Lösung an Menge zunahm, so daß es den Anschein hatte, als ob noch eine dritte isomere Base vorläge. Diese, selbst in Aether unlösliche Verbindung zeigte den abnorm hohen F. 184°. Dieselbe erwies sich indessen

bei weiterer Prüfung als Hydrochlorid, entstanden durch Chlorabspaltung aus dem Chloroform.

Nun wäre es immerhin denkbar gewesen, daß auch das gut krystallisierende Hydrochlorid der Base A bereits beide Formen enthielte, da die Base B ja nur durch Alkalisieren der vorher mit Soda und Aether ausgeschüttelten Lösung mit Natronlauge hatte isoliert werden können. Um auch hierüber Klarheit zu schaffen, wurde das Hydrochlorid vom F. 184° ebenfalls zunächst mit Sodalösung und Aether behandelt und dann mit Natronlauge versetzt. In diesem Fall trat jedoch keine milchige Trübung der alkalischen Flüssigkeit ein, und ebensowenig vermochte Aether dem Reaktionsgemisch weitere Mengen einer Base zu entziehen. Die mit Soda und Aether in Freiheit gesetzte Base schmolz, wie erwartet, bei 76°.

Um schließlich zu beweisen, daß das Alkalisierungsmittel ohne Einfluß auf den Schmelzpunkt der Base war, wurde das salzsaure Salz vom (F. 184°) direkt mit Natronlauge und Aether ausgeschüttelt. Indessen resultierte auch in diesem Fall nur Base A vom F. 76°.

Auch dieser Versuch hatte somit gezeigt, daß eine Umlagerung vermutlich von Base A in Base B auch unter gewöhnlichem Atmosphärendruck stattgefunden haben muß.

Andererseits konnte festgestellt werden, daß die Umlagerung der Base A in Base B durchaus nicht leicht erfolgt. Weder durch langdauerndes Erhitzen und wiederholtes Eindampfen der Base A mit Aether, Aceton, Petroläther, Ligroin oder Alkohol verschiedener Konzentrationen, noch auch mit Gemischen dieser Lösungsmittel konnte Base B gewonnen werden. Ebensowenig Erfolg brachte längeres Erhitzen mit Chloroform, das (s. o.) zur Bildung des salzsauren Salzes der Base A führte.

Bei dem Versuch, die Base A direkt im Wasserbad durch Erhitzen umzulagern, verflüchtigte sie sich völlig und zwar unzersetzt. Durch Bedecken der Gefäße konnte die Base unverändert als strahlig-krystallinisches Sublimat vom F. 76° wieder gewonnen werden.

Ebensowenig ließ sich eine Umlagerung durch Behandeln mit Natronlauge erzielen. Sowohl nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur mit 10- und 30%iger Lauge als auch nach zweistündigem Erhitzen im Wasserbad blieb die Base völlig unverändert.

Nach der so festgestellten Umlagerungsfähigkeit der Base A in Base B, die sich mit dem Verhalten des Ephedrins völlig deckt (auch dieses ließ sich durch Alkalien und Erhitzen mit Wasser und anderen Lösungsmitteln nicht umlagern), erschien es angebracht, die beiden synthetischen Verbindungsformen der Formel $C_{10}H_{15}NO$ in Gestalt ihrer Chloride bzw. Doppelsalze einander gegenüberzustellen, zumal jetzt gut gekennzeichnetes reines Material zur Verfügung stand.

Unter Einhaltung derselben Versuchsbedingungen wurden zunächst

die salzsauren Salze der isomeren Basen

dargestellt. Während bei den freien Verbindungen (s. o.) der Schmelzpunkt der Base A niedriger lag als derjenige der Base B, liegen die Verhältnisse bei den salzsauren Salzen gerade umgekehrt

Das salzsaure Salz der Base A ist bereits oben beschrieben. Es krystallisiert leicht aus alkoholischer oder salzsaurer Lösung in Gestalt farbloser rhombischer Tafeln vom F. 184°. Bei dem über das Platinsalz gereinigten Präparat wurde der Schmelzpunkt bei 187° gefunden. Einen ähnlichen Wert (190°) fand Bümming[1]) für das aus Phenylpropylenoxyd dargestellte salzsaure Methylamidoäthylphenylkarbinol, das ebenfalls in Gestalt rhombischer Tafeln resultierte. Fourneau[2]) gibt als Schmelzpunkt der ähnlich dargestellten Verbindung 178° an. Da die von ihm hieraus dargestellte freie Base nur den Schmelzpunkt 60° zeigte, dürfte seinen Beobachtungen wohl ein von Verunreinigungen nicht ganz freies Präparat zugrunde gelegen haben.

Das bei meinen früheren Versuchen nur in sehr kleiner Menge (0,03 g) isolierte salzsaure Salz der Base B bestand aus weißen Warzen und ebensolchen Flocken, die beide bei 180—181° schmolzen. Durch seine leichte Löslichkeit unterscheidet es sich erheblich von dem obigen Salz der Base A. Auch die erneute Darstellung dieser Verbindung aus der Base B ergab ein sehr leicht lösliches Produkt, das erst aus den letzten sirupartigen Tropfen der Lösung zu Nadelrosetten erstarrte und mit Hilfe von Aceton von anhaftenden fremden Bestandteilen befreit wurde. Trotz dieser äußeren Uebereinstimmungen lag der Schmelzpunkt bei 153—154°. Da nur eine kleine Menge der Base B zur Verfügung stand, wurde von einer weiteren Reinigung zunächst Abstand genommen. Erst später gelang es, diese Verbindung über das Platin- und Goldsalz weiter zu reinigen (s. u.). Aber auch so stieg der Schmelzpunkt der in seidenglänzenden, aus haarfeinen Nädelchen bestehenden Büschel nicht über 158—161°. Der Widerstreit mit den früheren Angaben ist nur so zu erklären, daß auch damals beide Formen vorgelegen haben, daß aber die minimale Menge des Materials das Vorhandensein zweier verschiedener Salze nicht zu erkennen gestattete. Da jedesmal nur die erste Krystallisation bzw. Fällung zur Bestimmung des Schmelzpunktes benutzt wurde, ist nur das hochschmelzende Hydrochlorid der Base A bei den Angaben berücksichtigt worden. Da sich die freien Basen bezüglich ihrer Löslichkeit umgekehrt verhalten, so ist dementsprechend die schwerlösliche Base B zuerst auskrystallisiert und somit die erste Krystallisation vom F. 114° bis 115° als Base des bei 191° schmelzenden salzsauren Salzes angesprochen worden.

Platindoppelsalze.

Zur weiteren Charakterisierung wurden die salzsauren Salze der beiden Basen in ihre Platinsalze übergeführt.

Base A lieferte gelbrote Rosetten, aus durchsichtigen flachen Nadeln und Blättchen bestehend, die bei 183° unter Aufschäumen schmolzen. Ihre Identität mit dem gesuchten Reaktionsprodukt ist bereits oben durch Bestimmung des Platingehaltes bewiesen worden. Eine erneute Bestimmung bestätigte dieses Resultat.

---

[1]) Inaug.-Dissert. Marburg 1909.
[2]) Journ. d. Pharm. et de Chim. XX. (1904), 481 ff.

Im Gegensatz zu dem Platinsalz der Base B enthält dieses Doppelsalz kein Krystallwasser.

0,1196 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0318 g Platin.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt 26,37	26,59%

Das der Base B zugehörige Platinsalz schied sich zunächst ölig aus, ging aber bei längerem Stehen allmählich in den krystallisierten Zustand über. Es bildete rotgelbe, undurchsichtige, derbe Warzen, die bei 177° unter Aufschäumen schmolzen.

0,2759 g verloren im Wassertrockenschrank 0,0078 g an Gewicht.

Berechnet für $[(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6 + H_2O]$:	Gefunden:
H_2O 2,38	2,83%

0,2481 g des bei 100° getrockneten Platinsalzes ergaben 0,0656 g Platin.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt 26,37	26,44%

Auch der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt wesentlich niedriger als der 1914 für diese Verbindung gefundene. Damals resultierten spitze rote Krystalle vom F. 191°, allerdings neben gelben Nadeln vom F. 146°. Ob der Unterschied durch den Krystallwassergehalt der neu isolierten Verbindung bedingt ist, mag dahingestellt bleiben. Indessen kann aus den oben angegebenen Gründen damals ebensogut ein Doppelsalz der Base A vorgelegen haben. Fourneau (l. c.) kennzeichnet seine Platinverbindung als sehr leicht löslich in Wasser. — Das Platinsalz des Ephedrins bildet blaßgelbe Nadeln vom F. 186°, kommt also hier zum Vergleich nicht in Frage. Dagegen zeigt dieses synthetische Platindoppelsalz ebenso wie das Hydrochlorid sehr nahe Beziehungen zu den entsprechenden Verbindungen des Pseudoephedrins, dessen Platinverbindung von Ladenburg und Oelschlägel als ölig, durch Wasser zersetzbar, bezeichnet wird.

Beide Doppelverbindungen entsprachen somit der Formel $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$. Auch hier hebt sich das Platinsalz der Base B von dem der Base A erheblich ab.

Golddoppelsalze.

Auch die Golddoppelverbindungen der Basen wurden zur weiteren Identifizierung herangezogen. Um das Verhalten dieser Aurate nebeneinander genau beobachten zu können, wurden das aus einer früheren Platinbestimmung (s. o.) gewonnene, bei 187° schmelzende Hydrochlorid der Base A sowie die Filtrate obiger Platinbestimmungen als Ausgangsmaterial benutzt.

Beide Goldsalze schieden sich zunächst ölig aus, konnten aber durch Wiederaufnehmen mit eben ausreichenden Mengen Wassers und langsames Verdunsten der Lösungen im Exsikkator zur Krystallisation gebracht werden. War diese einmal angeregt, was leicht durch Impfen zu erreichen war, so konnte durch Einstellen in den Vakuumexsikkator die Krystallisation beschleunigt werden, ohne daß sich ölige Produkte bildeten.

Das der Base A zugehörige Goldsalz resultierte zunächst in Gestalt rechteckiger dünner Tafeln von gelber Farbe, dann im

Vakuumexsikkator in Form goldglänzender Lamellen. Beide Formen schmolzen übereinstimmend bei 115°, eine Mischung beider zeigte keine Depression.

0,3373 g exsikkatortrockenen Goldsalzes lieferten 0,1332 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 39,11	39,19%

Weiter erhaltene zitronengelbe flache Nadeln von starkem Glanz zeigten einen sehr naheliegenden Schmelzpunkt (115—116°).

0,1086 g des exsikkatortrockenen Goldsalzes lieferten 0,0428 g Gold.

Berechnet:	Gefunden:
Au 39,11	39,41%

Das Filtrat der Platinbestimmung der Base B lieferte das am stärksten gefärbte Goldsalz in Gestalt rötlichgelber flacher glänzender Nadeln vom F. 115—116°.

0,2414 g des exsikkatortrockenen Doppelsalzes ergaben 0,0947 g Au.

Berechnet:	Gefunden:
Au 39,11	39,23%

Die Goldsalze waren also weder in ihrer Form, noch in ihrem Goldgehalt wesentlich von einander verschieden. Der einzige Unterschied bestand in der dunkleren Färbung des Aurates der Base B.

Das früher (1914) gewonnene Doppelsalz hatte zwar höher geschmolzen (F. 126° nach vorhergehendem Erweichen bei 120°), indessen war das Aurat unrein, wie aus seinem um 1,3% zu hohen Goldgehalt hervorging. Ein Vergleich mit diesem Produkt ist also ohne Bedeutung. Aber auch den Auraten der natürlichen Basen ähnelt keines der Doppelsalze, selbst nicht das der Base B. Pseudoephedringoldchlorid bildet lange, verzweigte, bei 125—126° schmelzende Nadeln.

Ein Vergleich mit dem von Fourneau hergestellten Goldsalz derselben Zusammensetzung ist gänzlich unmöglich, da dieser das Aurat nur in öliger Form erhalten hat.

Um schließlich zu ergründen, ob nicht bei der Ueberführung der Basen in ihre Doppelsalze eine erneute Umlagerung eingetreten war — diese Möglichkeit war bei der fast völligen Uebereinstimmung der Goldsalze nicht von der Hand zu weisen — wurden die Filtrate obiger Goldbestimmungen zur Zurückgewinnung der salzsauren Salze getrennt eingeengt und schließlich aus diesen die freien Basen isoliert.

Das Filtrat des Godlsalzes A krystallisierte unverändert leicht in farblosen, lichtbrechenden, vielseitigen Tafeln vom F. 187° wie das Ausgangsmaterial. Ebenso schmolz die hieraus isolierte freie Base wieder bei 76°.

Aus dem Filtrat des Aurates B konnten dagegen direkt keine Krystallisationen erzielt werden. Erst der ölige Verdunstungsrückstand erstarrte allmählich zu einer strahlig krystallinischen Masse, die sich in siedendem Aceton nur schwer löste. Bei dem Erkalten schied sich ein Wandbelag von haarfeinen, seidenglänzenden Nadeln ab, die bei 158—161° schmolzen. Da die Acetonlösung beim Stehen an der Luft Feuchtigkeit aufnahm, erstarrte die

Hauptmenge wieder nur aus den letzten höchstkonzentrierten Laugen. Erst als der erneut mit heißem Aceton aufgenommene Rückstand im Exsikkator zur Krystallisation gebracht wurde, resultierte die gesamte Menge in Form seidenglänzender, verfilzter Nadelbüschel desselben Schmelzpunktes. Da die hieraus isolierte freie Base den F. 114° zeigte, so war damit erwiesen, daß auch hier keine Rückverwandlung in Base A eingetreten war.

Bei dem Durchschütteln mit Soda und Aether schied sich die freie Base A ölig aus. In der Annahme, daß vielleicht das ölige Produkt durch Impfen in jede der gewünschten Formen übergehen könne, wurde eine Spur der bei 114° schmelzenden Base zugefügt. Der Annahme zuwider erstarrte jedoch der ölige Verdunstungsrückstand zu einer harten weißen Masse, die vor und nach dem Umkrystallisieren den F. 76° zeigte.

Wie vorauszusehen war, erwiesen sich beide Basen als optisch inaktiv.

Theoretisch lehnt sich die Deutung der Basen A und B eng an die der natürlichen Basen an. Auch hier muß angenommen werden, daß ein Fall geometrischer Isomerie vorliegt, bedingt durch das labile Verhalten der Hydroxylgruppe.

(Allerdings bleibt der umgekehrte Verlauf (Base B ⇾ Base A) noch experimentell zu beweisen.) Nur unter dieser Annahme läßt sich eine Erklärung dafür finden, daß durch Acetylierung eine vollständige Umwandlung von Base A in Base B stattfindet, während bei der Benzoylierung die Base A unverändert bleibt. Allem Anschein nach bleibt bei der Bildung der Monacetylverbindung die OH-Gruppe intakt und damit reaktionsfähig, während durch Einwirkung von Benzoylchlorid ein Dibenzoylkarbinol resultiert, dessen OH-Gruppe durch einen Benzoylrest verschlossen ist, so daß eine Umlagerung unterbleibt. (Einen analogen Fall aus der Literatur vermag ich allerdings nicht anzugeben.) Im Einklang mit dieser Annahme der Beständigkeit beider Basen gegen Benzoylchlorid zeigt die entsprechende Benzoylverbindung der Base B einen um 5° höheren Schmelzpunkt als die benzoylierte Base A. Dieselbe Temperaturdifferenz zeigen die Dibenzoylderivate des Ephedrins bzw. Pseudoephedrins.

Im vorstehenden zweiten Teil der Abhandlung ist somit gezeigt worden, daß neben der früher dargestellten Base vom F. 114° (Base B) eine zweite stabile Form des Methylamidoäthylphenylkarbinols vom F. 76° (Base A) existiert, die sich auch in ihren Salzen von der früher beschriebenen Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ unterscheidet. Weiter haben die Versuche gelehrt, daß die synthetischen Verbindungen bzw. deren Salze und Doppelverbindungen in ihrem Aeußeren und ihrem Schmelzpunkt gewisse Aehnlichkeiten mit den naturellen Basen aufweisen; besonders tritt dies bezüglich der Base B und des Pseudoephedrins zutage. Bezüglich der Umwandelbarkeit der Base A in Base B ergab sich sogar völlige Uebereinstimmung mit Ephedrin bzw. Pseudoephedrin; und zwar vermag genau wie bei dem Ephedrin auch bei diesen Verbindungen Salzsäure schon unter gewöhnlichem Druck, besser im Einschmelzrohr bei hoher Temperatur, die Um-

	Ephedrin	Pseudoephedrin	Synthetische Verbindungen			
			A	B	Synthese 1914	
Freie Base.....	strahlig krystallinisch. F. 40°	tafelförmige Krystalle von angenehmem charakteristischem Geruch. F. 116/17°	filzige Nadeln (Wandbelag) Geruch charakteristisch. F. 76°	ebenso, Geruch schwächer als A. F. 114°	ebenso. F. 114/15°	Fourneau F. 60°
Hydrochlorid....	farblose Blättchen. F 214°	farblose Nadeln. F. 179/81°	farblose rhombische Tafeln. F. 187°	leichtlöslich, strahlig-krystallin. F. 158/61°	weiße Warzen und Flocken, leichtlöslich. F. 180/81°	Fourneau F. 178° Brümming F. 190°
Golddoppelsalz...	—	lange verzweigte Nadeln. F. 125/26°	gelbe, dünne Tafeln und goldglänzende Lamellen. F. 115°	flache Nadeln. F. 115/16°	(unrein. F. 126°)	Fourneau ölig
Platindoppelsalz..	blaßgelb. Nadeln. F. 186°	ölig, durch Wasser zersetzt	gelbrote Rosetten. F. 183° unter Aufschäumen	ölig → rotgelbe Warzen. F. 177° unter Aufschäumen	spitze rote Krystalle. F. 191° (und gelbe Nadeln. F. 146°)	Fourneau ölig, sehr leicht löslich in Wasser
Monacetylverbindung						
a) freie Base..	farblos, strahlenförmig gruppiert. F. 101°		ölig			—
b) Hydrochlorid	farblose tafelförmige Krystalle. F. 175/76°		farblose Tafeln. F. 165/67°			—
Dibenzoylverbindg.	weiße säulenförmige Krystalle. F. 115/16°	F. 119/20°	farblose Säulen. F. 114/15°	farblos, derb. F. 118/19°		—

lagerung partiell hervorzurufen, während durch Acetylierung Base A vollständig in Base B übergeht. Diese Einwirkung wird dagegen durch Benzoylierung nicht erzielt (s. o.). Ebensowenig erfolgt durch trockenes Erhitzen der Base A oder durch Erwärmen mit Alkalien oder mit einer Anzahl von Lösungsmitteln eine Umlagerung. Bei dem Erhitzen mit Chloroform resultiert infolge einer Zersetzung des Lösungsmittels das salzsaure Salz.

Da die Verbindungen demnach bezüglich ihrer Umlagerungsfähigkeit mit den natürlichen Basen völlige Uebereinstimmung zeigen, so ist durch die vorliegenden Versuche die Synthese des inaktiven Ephedrins bzw. Pseudoephedrins, die sich bisher aus den naturellen Basen nicht darstellen ließen, in befriedigender Weise realisiert, so daß jetzt auch Versuche zu deren Spaltung ermöglicht sind.

Eine Uebersicht über die Beziehungen zwischen Ephedrin, Pseudoephedrin und den synthetischen Verbindungen gibt vorstehende Tabelle.

Zum Schluß sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Marburger Lehrer, Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. E. Schmidt, für die Ueberlassung des Gebietes sowie für seine mir stets in reichstem Maße erwiesene Anregung und Förderung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso bin ich den Herren Professor Dr. L. Wöhler, Geheimen Obermedizinalrat Professor Dr. G. Heyl und Professor Dr. Finger an der Technischen Hochschule zu Darmstadt für die stets wohlwollende Unterstützung meiner Arbeiten nach meiner Uebersiedelung nach Darmstadt zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Ueber eine neue Methode zur Bestimmung der Gesamt-Nebenalkaloide, sowie des Narkotins und des Papaverins in Opiumpräparaten vom Typus des Pantopons.

Von Dr. E. Anneler.

(Eingegangen den 22. II. 1920.)

Bekanntlich ist das Problem der Bestimmung der Alkaloide in Opiaten, und noch weniger im Opium selbst, keineswegs als gelöst zu betrachten, und im folgenden soll über einige neue Beobachtungen, die ich im Laufe der Jahre auf diesem Gebiet machte, berichtet werden.

Bereits im Jahre 1912 habe ich in dieser Zeitschrift[1]) vier verschiedene Methoden zur Bestimmung des Morphins in Opiaten geprüft, da sich die üblichen Pharmakopoe-Methoden als ungenau erwiesen. Die damaligen Ergebnisse haben sich auch in der Folge bestätigt.

Nach Methode IV dieser Abhandlung wird das Morphin isoliert, indem man es an Natronlauge bindet und die Nebenalkaloide mit Chloroform ausschüttelt. Das Morphin selbst wird dann in der soda-alkalisch gemachten Lösung mit einer Mischung von Isobutylalkohol und Chloroform ausgeschüttelt[2]).

Diese Methode ist 1913 durch C. Mannich und L. Schwedes[3]) nachgeprüft und gleichzeitig erweitert worden zur Bestimmung der Gesamt-Nebenalkaloide im Pantopon. Hierzu wird nach den genannten Autoren die mit überschüssiger Natronlauge versetzte Lösung des Pantopons mit einem Gemisch von Aether und Chloroform ausgeschüttelt. Die Aetherchloroformlösung wird zur Trockene verdampft und der gewogene Rückstand zur Kontrolle mit $^1/_{10}$-N.-HCl titriert. Dabei ergab sich als mittleres Molekulargewicht der Nebenalkaloide im Pantopon die Zahl 386. Nach den Angaben derselben Autoren fällt dabei der Wert für die Nebenalkaloide etwas zu niedrig aus, so daß man zu der gefundenen Zahl 1,5% zu addieren hat.

Wie ich nachweisen konnte, liegt die Ursache davon in dem Umstande, daß das Narkotin von der Natronlauge angegriffen wird. Diesbezügliche Versuche mit reinem Narkotin ergaben einen Verlust von etwa 3% des Alkaloides. Nun war es bekannt, daß mit Aetzalkalien eine Umsetzung in alkoholischer Lösung und in der Wärme leicht und vollständig stattfindet, wobei sich unter

[1]) Arch. d. Pharm. Bd. 250, S. 186—198.

[2]) Neuerdings wird von Dr. Rapp-München eine Mischung von Amylalkohol und Paraffin. liquid. empfohlen (Apoth.-Ztg. 1920, S. 17—20).

[3]) Apoth.-Ztg. 1913, S. 82—84.

Aufspaltung des Laktonringes wasserlösliches narkotinsaures Natrium bildet. Diese zuerst von F. Wöhler[1]) im Jahre 1844 und später von P. Rabe[2]) beschriebene Reaktion konnte zu einer Trennungsmethode für das Narkotin von den übrigen Nebenalkaloiden ausgebaut werden.

Trennung der Nebenalkaloide vom Morphin.

Zuerst mußte aber eine Trennungsmethode für Morphin von den Nebenalkaloiden aufgefunden werden, welche das Narkotin unangegriffen läßt. Wie bekannt war, läßt sich Narkotin aus saurer Lösung mit Chloroform ausschütteln, doch war dieses Verhalten meines Wissens noch nicht quantitativ erforscht worden. Ich arbeitete in schwach salzsaurer Lösung, nachdem ich festgestellt hatte, daß Morphinum hydrochlor. in Chloroform völlig unlöslich ist, Narcotin. hydrochlor. dagegen in Chloroform bedeutend leichter löslich ist als in Wasser. Ich fand, daß das Narkotin aus schwach salzsaurer Lösung größtenteils als Chlorhydrat in das Chloroform übergeht neben wenig freier Base. Man gewinnt aber z. B. bei dreimaligem Ausschütteln einer 25%igen Lösung nur etwa 90% des Narkotins. Diesem Uebelstand kann man dadurch abhelfen, daß man die Lösung mit Kochsalz sättigt, wodurch das Narkotin (ebenso das Morphin und die anderen Alkaloide) ausgesalzen wird und nun leicht und quantitativ in das Chloroform übergeht.

Wenn nun dadurch auch eine Trennungsmethode für das Narkotin vom Morphin gegeben war, so war dieselbe doch für die übrigen Nebenalkaloide nicht anwendbar. Papaverin läßt sich zwar in schwach salzsaurer mit NaCl gesättigter Lösung durch Chloroform noch ausschütteln, Thebain aber nur zum Teil und Kodein, die stärkste Base, nur in sehr geringem Maße, entsprechend der Schwerlöslichkeit von trockenem Codein. hydrochlor. in Chloroform.

Als bestes Trennungsmittel der Nebenalkaloide vom Morphin in Form der freien Basen hat sich dann aber im Lauf der Zeit bei meinen Versuchen das Benzol herausgestellt. Im Benzol ist das Morphin praktisch unlöslich. Nach meinen früheren Versuchen lösen 100 ccm Benzol ca. 1 mg Morphin[3]). Wird eine Lösung der Chlorhydrate der sechs wichtigsten Opiumalkaloide Morphin, Narkotin, Papaverin, Thebain, Kodein und Narcein in der unten beschriebenen Weise mit Soda versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt, so gehen sämtliche Nebenalkaloide mit Ausnahme des Narceins (welches eine Säure ist und schon mit schwachen Alkalien wasserlösliche Salze bildet) in das Benzol über.

Beispiel: Ein Gemisch der reinen Alkaloide von der folgenden Zusammensetzung ergab nach der Benzolmethode analysiert den Gesamtgehalt an Nebenalkaloiden minus Narcein.

---

[1]) Liebig's Annalen Bd. 50, S. 25 (1844).
[2]) Liebig's Annalen Bd. 377, S. 242 (1910).
[3]) E. Anneler, Arch. d. Pharm. 1912, S. 193.

Zusammensetzung des Gemisches.

	Einwage	Wassergehalt	Gewicht der wasserfreien Alkalien
Morphin	4,664	6,2%	—
Narkotin	1,508	0,0%	1,508
Papaverin	0,597	0,0%	0,597
Thebain	0,771	0,0%	0,771
Kodein	0,397	5,5%	0,375
Narcein	0,191	0,0%	0,191
Gesamtgewicht ..	8,128	—	3,442

Die Mischung enthält nach Darstellung 42,36% wasserfreie Nebenalkaloide, nach Abzug des Narceins noch 40,01% Nebenalkaloide.

Die gravimetrische Bestimmung nach der Benzolmethode ergab 40,2% Nebenalkaloide, die acidimetrische Titration des Rückstandes ergab 41,2% unter Annahme eines mittleren Molekulargewichts von 386[1]). Weitere Beispiele siehe am Schluß dieser Arbeit. Ich gebe im folgenden die

Vorschrift zur Bestimmung der Nebenalkaloide in Opiaten nach der Benzolmethode.

1,5 g des Opiumalkaloid-Chlorhydratgemisches (z. B. Pantopon) wird in einem 150 ccm fassenden Kölbchen in 8 ccm Wasser[2]) durch gelindes Erwärmen gelöst und 90 g reines Benzol zugesetzt. Unter Umschütteln trägt man allmählich 0,5 g festes Natriumkarbonat ein, verschließt und schüttelt sehr kräftig 5 Minuten lang, dann läßt man noch während ½ Stunde stehen unter öfterem kräftigen Durchschütteln. Zum Aufsaugen des Wassers setzt man jetzt 5 g wasserfreies Natriumsulfat hinzu, schüttelt 5 Minuten, gibt dann noch 0,5 g Traganthpulver[3]) dazu, schüttelt wieder

[1]) Vgl. C. Mannich und L. Schwedes, loc. cit. — Bei der Rücktitration verwendet man besser keinen Indikator, da derselbe keinen scharfen Umschlag ergibt, sondern man titriert mit $^1/_{10}$-N.-NaOH unter beständigem Umrühren, bis eben eine bleibende Opaleszenz auftritt. Das gegen Alkalien so außerordentlich empfindliche Narkotin (vgl. E. Anneler: Ueber die Alkaliabgabe von Arzneiflaschen, Pharm. Ztg. 1913, No. 31, und L. Kroeber, Pharm. Zentralhalle 1918, No. 35 und 36) bildet dabei selbst den Indikator. Man hat nur durch Filtration der salzsauren Lösung dafür zu sorgen, daß eine völlig blanke Lösung zur Rücktitration gelangt.

[2]) Bei Lösungen, welche viel Glycerin enthalten, wie solche in der pharmazeutischen Praxis viel vorkommen, setzt man ebenfalls so viel Wasser zu, daß im ganzen 8 ccm vorhanden sind (ungerechnet des wasserfreien Glycerins). Ohne Wasserzusatz ist die Flüssigkeit zu zähe und läßt sich schwer vollständig ausschütteln. Im übrigen stört das Glycerin die Bestimmung nicht.

[3]) Man kann auch nur eines der beiden Mittel, besonders den Traganth in doppelter Menge verwenden, doch scheint die Mischung bei glycerinhaltigen Lösungen Vorzüge zu besitzen. Vielleicht würde es auch genügen, die Flüssigkeit mit Kochsalz zu sättigen. Es ließe sich dann das Morphin im Rückstand bestimmen. Versuche in dieser Richtung behalte ich mir vor.

kräftig und läßt darauf ½ Stunde absitzen. Man gießt das Benzol rasch durch ein Filter und dampft 80 g (oder einen anderen aliquoten Teil) des Filtrates in einem gewogenen Kölbchen im siedenden Wasserbade zur Trockne. Die letzten Anteile vertreibt man durch Einblasen von Luft. Den Rückstand löst man in einigen Kubikzentimetern warmem Alkohol auf und dampft nochmals ab, trocknet ½ Stunde im Dampftrockenschrank und wägt die Nebenalkaloide.

Diese Methode ergibt z. B. für Pantopon dieselben Werte wie die von C. Mannich und L. Schwedes (loc. cit.) angegebene Methode zuzüglich der empirischen Korrektur von 1,5%. Beim Arbeiten nach der Mannich'schen Methode kommt es sehr häufig vor, daß beim Abdampfen der Aetherchloroformlösung eine Einwirkung des Lösungsmittels auf die Alkaloide stattfindet, so daß teilweise die Chlorhydrate im Rückstand erhalten werden statt der freien Basen[1]). Man kann diese Gefahr durch Zusatz von etwas Alkohol und Abdampfen im Vakuum verringern; ganz aufgehoben wird sie aber dadurch nicht. Bei der Benzolmethode stört dagegen das Lösungsmittel in keiner Weise, was einen weiteren Vorteil gegenüber der älteren Methode bedeutet.

Ich wende mich nun zum zweiten Teil der Aufgabe, der

Bestimmung von Narkotin und von Papaverin in Opiumalkaloidgemischen.

Diese Aufgabe habe ich für Gemische reiner Opiumalkaloide gelöst; wie die am Schluß dieser Arbeit veröffentlichten Analysen zeigen, sind die Resultate als gut zu bezeichnen. — Die neue Methode liefert für Pantopon und ähnliche Opiumpräparate höhere Narkotinwerte als die Methode von van der Wielen[2]) und aller Wahrscheinlichkeit nach auch die richtigen Werte. Die Papaverinwerte sind als Annäherungswerte aufzufassen, die um so genauer sein werden, je reiner das Opiat ist.

Zur Trennung des Narkotins von den übrigen Alkaloiden habe ich die bereits am Anfang dieser Arbeit erwähnte für dieses Alkaloid allein charakteristische Umsetzung mit alkoholischer Natronlauge in wasserlösliches narkotinsaures Natrium benutzt, während das Papaverin im Rest der vom Narkotin befreiten Nebenalkaloide durch Natriumacetat ausgefällt wurde. Bevor ich die eigentliche Analysenvorschrift

[1]) Bei Verwendung peroxydhaltigen Aethers tritt die Umsetzung mit Sicherheit ein.

[2]) C. Mannich (loc. cit.) bestimmte z. B. nach der Methode van der Wielen 11,2% Narkotin im Pantopon, während nach meiner neuen Methode durchschnittlich im Pantopon 14% gefunden werden. Daß die Methode van der Wielen zu niedrige Resultate ergeben muß, hat verschiedene Gründe, u. a. die schon besprochene Einwirkung der Natronlauge auf das Narkotin. Der Hauptgrund ist aber der, daß beim Auskrystallisieren des Narkotins aus alkoholischer Lösung ein um so größerer Betrag in der Mutterlauge verbleiben wird, je weniger rein das zu untersuchende Opiumpräparat ist. Bei der Nachprüfung dieser Methode habe ich sehr schlechte Erfahrungen gemacht. Vgl. dagegen A. Heiduschka und J. Schmid (Arch. d. Pharm. 1916, S. 414—416).

gebe, möchte ich erstens kurz die Bedingungen besprechen, unter welchen Narkotin und Papaverin durch Natriumacetat möglichst quantitativ gefällt werden, zweitens die Bedingungen angeben, welche zur quantitativen Umwandlung des Narkotins in das wasserlösliche narkotinsaure Natrium und die Rückverwandlung desselben in Narkotin erforderlich sind.

I. Fällbarkeit von Papaverin und Narkotin durch Natriumacetat nach Plugge.

Wie P. C. Plugge bereits 1887 zeigte[1]), lassen sich diese Opiumalkaloide in neutraler Lösung, in der sie als salzsaures Salz vorhanden sind, durch Natriumacetat fast quantitativ ausfällen. Die Methode ergab bei der Nachprüfung mit reinen Alkaloiden 98% Ausbeute, also dasselbe Resultat, wie es Plugge erhalten hat.

Ausführung: Es wurden 0,1 g der Base in 50 ccm Wasser plus 1 ccm Salzsäure (10% HCl) gelöst und unter Umrühren 1%ige Ammoniakflüssigkeit zugetropft bis zur beginnenden schwachen Trübung. Dann wurden 3 g festes, krystallisiertes Natriumacetat in der Flüssigkeit durch Umrühren mit einem Glasstab gelöst und über Nacht stehen gelassen; der Niederschlag wurde dann auf einem gewogenen Filter gesammelt, viermal mit je 5 ccm Wasser gewaschen und bei 98° im Dampftrockenschrank getrocknet.

Es wurde gelegentlich beobachtet, daß die Fällung durch Natriumacetat um so unvollständiger ist, je mehr Opiumextraktstoffe die Lösung enthält. Es muß also eine möglichst reine Alkaloidlösung vorliegen. Die Fällbarkeit von Narkotin und Papaverin durch Natriumacetat ist hauptsächlich wichtig für die Trennung vom Thebain.

II. Umwandlung von Narkotin durch Aetzalkali in Gegenwart von Alkohol.

Ich habe zunächst die Bedingungen aufzufinden gesucht, unter welchen die von F. Wöhler (loc. cit.) zuerst beschriebene Umwandlung in möglichst quantitativer Weise vor sich geht und gefunden, daß das Resultat in hohem Maße von der Konzentration der alkoholischen Lauge, der Temperatur und der Einwirkungsdauer abhängt. Annehmbare Resultate wurden erhalten, wenn die bei der Analyse erhaltenen Nebenalkaloide von ca. 0,4 g Gewicht in 7 bis 8 ccm Alkohol gelöst wurden und die Lösung nach Zusatz von 2 ccm wässeriger Natronlauge 5 Minuten lang bei 60° erwärmt wurde. Bei kürzerer Einwirkungsdauer war das Resultat unsicher, bei längerer ebenso, weil das Narkotin dann oft weitergehend verändert wurde als beabsichtigt war. Nach erfolgter Umwandlung mußte der Alkohol entfernt werden, bevor man die Trennung von den übrigen Alkaloiden durch Ausschütteln mit Chloroform oder Benzol unternahm, wobei jedoch die Gefahr der zu weitgehenden Zersetzung des Narkotins bestand. Wurde diese Operation im Vakuum vorgenommen, so konnten annehmbare Resultate erzielt werden.

---

[1]) P. C. Plugge, Arch. d. Pharm. 1887, Bd. 25, S. 351.

Es wurde dann gefunden, daß man dieses umständliche Verfahren vereinfachen konnte, wenn man die Alkaloide in Benzol löste und mit sehr wenig (1 ccm) alkoholischer Kalilauge erwärmte. Das Austreiben des Alkohols erwies sich dann als unnötig, und das gebildete narkotinsaure Natrium konnte mit 2%iger wässeriger Natronlauge (zur Vermeidung der Hydrolyse) ausgeschüttelt werden[1]). Aber auch hier mußten die Konzentrationsverhältnisse genau eingehalten werden, sowie die Dauer des Erhitzens. Schließlich wurden dann die Bedingungen aufgefunden, unter denen die Umsetzung bei Zimmertemperatur quantitativ vor sich geht und als sicherstes und einfachstes Verfahren erkannt.

Folgende Tabelle gibt über die Verhältnisse Aufschluß.

Narkotin angewandt: 0,15 bis 0,2 g.

Alkohol. KOH angewandt: in allen Fällen 1 ccm = 0,15 g KOH titr.

Versuch No.	Benzol ccm	Temperatur	Einwirkungsdauer	Prozent Narkotin zurückgewonnen
1	90	70—80°	2 Minuten	ca. 75
2	20	70—80°	2 „	98,5
3	20	70—80°	2 „	99,6
4	20	70—80°	6 „	ca. 83
5	20	15—20°	15 „	ca. 91
6	20	15—20°	60 „	94,7
7	10	15—20°	30 „	99,4
8	6	15—20°	30 „	100,2

Es bleibt nun noch die Rückverwandlung des narkotinsauren Natriums in Narkotin zu besprechen übrig. Verdünnte Salzsäure bewirkt dieselbe in der Kälte nur zum Teil. Erhitzt man aber die 1% freie Salzsäure enthaltende Lösung 20 Minuten lang auf 80—90°, so ist die Rückverwandlung eine vollständige. Man setzt dann behufs Gewinnung des Alkaloides überschüssige Sodalösung zu und schüttelt mit Benzol aus.

Aus dem Gesagten ergibt sich folgende

Vorschrift zur Bestimmung von Narkotin und von Papaverin in den Nebenalkaloiden.

Die nach der Vorschrift im ersten Teil dieses Aufsatzes erhaltenen Nebenalkaloide werden (bei Zimmertemperatur) in 6 ccm Benzol aufgelöst, 1 ccm alkoholische Kalilauge (1 ccm = 0,14 bis 0,16 g KOH titr.) zugesetzt und unter häufigem Umschwenken bei Zimmertemperatur ½ Stunde stehen gelassen. Man gießt dann in einen 100 ccm Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit je 10 ccm Benzol nach, hierauf noch dreimal mit je 7 ccm verdünnter Natronlauge (2%) und schüttelt die Benzollösung mit der Natronlauge im Scheidetrichter aus. Man läßt die wässerige Schicht nach dem Absitzen in einen zweiten kleinen Scheidetrichter ab und schüttelt dann die Benzollösung noch zweimal mit je 10 ccm Natron-

[1]) Später stellte sich heraus, daß bei Anwesenheit von Kodein kleine Mengen dieses Alkaloides in die wässerige Flüssigkeit übergehen. Sie können aber leicht durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt werden.

lauge (2%) aus. Die vereinigten Auszüge schüttelt man im zweiten Scheidetrichter dreimal mit je 5 ccm Chloroform aus, läßt die wässerige Schicht in ein 200 ccm-Becherglas abfließen und wäscht mit wenig Wasser nach. Das Chloroform verwendet man bei der Papaverinbestimmung (s. unten).

Regenerierung des Narkotins. Die wässerigen Auszüge werden im Becherglas mit Salzsäure neutralisiert, das Volumen mit destilliertem Wasser auf 100 ccm gebracht, 3 ccm konzentrierte Salzsäure (36% HCl) zugesetzt und 20 Minuten lang auf 80—90° erhitzt, dann sogleich abgekühlt und in einen Scheidetrichter gespült, daselbst mit überschüssiger Sodalösung versetzt und das Narkotin mit Benzol (20 ccm + 10 + 10 + 5) oder Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge werden mit wenig Traganthpulver getrocknet, dann durch ein Filter in ein gewogenes Kölbchen filtriert und im siedenden Wasserbad zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit wenig warmem Alkohol aufgenommen, nochmals abgedampft, getrocknet und gewogen.

Papaverin. Die Benzollösung im Scheidetrichter wird durch ein mit Benzol benetztes kleines Filter in ein Kölbchen (50 ccm Inhalt) filtriert und darin zur Trockne verdampft. Ebenso werden die Chloroformauszüge in demselben Kölbchen abgedampft. Der Rückstand wird in 10 ccm Wasser plus 1 ccm Salzsäure (10% HCl) gelöst, durch ein kleines Filterchen in ein 30 ccm fassendes Bechergläschen filtriert und dreimal mit je 5 ccm Wasser nachgewaschen. Zum Filtrat gibt man sorgfältig und tropfenweise unter Umrühren mit einem Glasstab 2%ige Ammoniaklösung, bis eben eine geringe, bleibende Trübung auftritt, setzt alsdann 2 g reines Natriumacetat in fester Form zu, löst und läßt 24 Stunden stehen. Man rührt von Zeit zu Zeit mit dem Glasstab kräftig um, unter Kratzen der Gefäßwände. Das Papaverin setzt sich als glasige oder pulverige Masse ab. Man gießt die Mutterlauge durch ein Filter von 5½ cm Durchmesser ab, wäscht dreimal mit je 5 ccm Wasser nach, gibt das Filterchen in das Becherglas zurück, trocknet beide, löst das Papaverin mit warmem Alkohol vom Becherglas, Glasstab und Filter auf und gießt die Lösung durch ein zweites Filterchen in ein gewogenes Bechergläschen, wäscht mit Alkohol mehrmals nach, dampft zur Trockne, trocknet den Rückstand 1 Stunde bei 98° und wägt.

Beispiel: Ein Gemisch reiner Opiumalkaloidbasen der folgenden Zusammensetzung wurde dem Analysengang unterworfen.

Zusammensetzung des Alkaloidgemisches.

	Einwage	Wassergehalt	Wasserfreie Substanz
	g	%	g
Morphin	3,100	6,1	2,912
Narkotin	1,000	0,0	1,000
Papaverin	0,411	0,0	0,411
Thebain	0,530	0,1	0,530
Kodein	0,215	5,5	0,237
Narcein	0.122	0,6	0,121
Gesamtgewicht . .	5,414		

Daraus berechneter Gehalt an

Nebenalkaloide minus Narcein = 2,178 g = 40,24%
Narkotin . . . . . = 1,000 g = 18,47%
Papaverin . . . . . = 0,411 g = 7,59%

Es wurden etwa 0,8 g des Alkaloidgemisches in 7 ccm Wasser + 1 ccm Salzsäure (10% HCl) gelöst und dem Analysengang unterworfen.

Analysenresultate:

Analyse No.	Nebenalkaloide (ohne Narcerin) %	Narkotin %	Papaverin %
1.	40,24	18,61	7,57
2.	40,28	18,70	7,74

Will man die neue Methode auf die Bestimmung der Alkaloide im Opium übertragen, so stellt man sich zweckmäßig zuerst einen salzsauren Auszug her, um die Hauptmenge der Harz- und Gummistoffe zu entfernen. Man kann z. B. in folgender Weise verfahren:

6,66 g Opiumpulver werden in einer verkorkten Flasche mit einem Gemisch von 115 ccm Wasser und 5 ccm Salzsäure (10% HCl) während 3 Stunden öfters durchgeschüttelt, dann der Brei an der Pumpe abgesaugt. 102 ccm des Filtrats (entspr. 5,55 g Opiumpulver) werden in einem Scheidetrichter mit 23 ccm Sodalösung (10% Na_2CO_3) alkalisch gemacht und mit Chloroform (20 ccm + 10 + 10 + 10) ausgeschüttelt. Das Chloroform wird mit wenig Traganthpulver getrocknet, in ein Kölbchen von 150 ccm Inhalt abfiltriert und nach Zusatz von 5 ccm Alkohol zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 8 bis 10 ccm 1%iger Salzsäure gelöst, die Lösung mit 100 ccm Benzol plus 1 g Natriumkarbonat 15 Minuten lang geschüttelt und die Analyse beendet, wie für Pantopon angegeben.

Februar 1920.

Analytisches Laboratorium der Chemischen Werke Grenzach A.-G.
Grenzach (Baden).

Zur Struktur der Leguminosenschalen, insbesondere über das Vorkommen von Kieselkörpern in ihnen.

Von H. Solereder-Erlangen.

(Eingegangen den 5. III. 1920.)

Die Untersuchung eines zuerst nicht näher gekannten Leguminosen-Samens, der mir vor einigen Jahren mit dem Vermerk zuging, daß er nach 40 Jahren noch keimungsfähig sei, der weiter bei der Keimung einen starken Knoblauchgeruch[1]) entwickelte

[1]) Ueber diesen Knoblauchgeruch, der auch beim Anreiben des trockenen Kotyledonarpulvers mit Wasser, sowie an den frischen Wurzeln der ausgewachsenen Pflanze sich bemerkbar macht, habe ich seinerzeit einige Untersuchungen angestellt. Beide, das Kotyledonarpulver und die Wurzeln, geben mit Alkohol unter Zusatz von Aetzkalistückchen eingedampft, deutliche Heparreaktion. Eine glykosidische Bindung des schwefelhaltigen Oels ergab weder die makrochemische, noch die mikrochemische Prüfung des Kotyledonargewebes. Die schwächer oder stärker eintretende Zuckerreaktion ist wohl sicher der Wirkung von Diastase auf die im Kotyledonargewebe in zahlreichen kleinen Körnchen vorhandene Stärke zuzuschreiben. Der bekannte Spatzier'sche Nachweis eines myrosinartigen Fermentes (Spatzier, Ueber das Auftreten und die physiologische Bedeutung des Myrosins in der Pflanze. Pringsheim, Jahrbücher XXV., 1893. S. 51 ff.) führte zu keinem positiv sicheren Ergebnis. Bei Behandlung von Schnitten mit dem Millon'schen Reagens, sowie mit konzentrierter Schwefelsäure und beim Erhitzen derselben mit konzentrierter Salzsäure, der Tropfen von 10%iger Orcinlösung zugesetzt sind, ließen sich keine besonderen durch Färbung hervortretende Fermentzellen im Gegensatz zum Gewebe des als Kontrollobjekt dienenden weißen Senfsamens erblicken. Wurzellängsschnitte ließen nach längerem Liegen in einer 1½%igen Silbernitratlösung mit Sicherheit deutliche schwarze Körner neben anderen körnigen Ausscheidungen in den Zellen des äußeren Grundgewebeparenchyms konstatieren, die ganz und gar den durch dasselbe Reagens bewirkten Fällungen von Schwefelsilber in den knoblauchölärmeren Epidermiszellen der als Kontrollobjekt benutzten Knoblauchzwiebel gleichen, mitunter auch schwärzliche Färbungen an den anscheinend mit dem Oel durchtränkten Membranen der oberflächlichen Zellen (siehe Voigt, Lokalisierung des ätherischen Oeles in den Geweben der Allium-Arten, Jahrbuch der Hamburg. Wiss. Anstalten VI., 1889). Im übrigen verweise ich noch auf die Arbeit von Gola, Processi fermentativi nelle specie della tribu delle Mimosee, Malpighia XVI., 1902, S. 382—392, welche sich mit dem Knoblauchgeruch von Acacia-Samen und auch der Albizzia lophantha beschäftigt, und füge bei, daß außer den von Gola erwähnten Samen von Acacia-Arten der Sektion Gummiferae, Acacia filicina Willd. und Prosopis strombulifera Benth. nach Miquel, Flora van Nederlandsch Indië I., 1, 1855, S. 19 ff. auch die Samen von Albizzia lucida Benth., Parkia africana R. Br. und Pithecolobium bigeminum Mart., und nach eigener Beobachtung auch die Samen von Acacia hakeoides A. Cunn. und ongifolia Willd. (Hortus Melbourne) nach Knoblauch riechen.

und der schließlich, nachdem die aus den Samen erzogenen Pflanzen geblüht haben, als Albizzia lophantha Benth. (Mimosacea) bestimmt werden konnte, erbrachte die bemerkenswerte Tatsache, daß seine epidermale Palisadenschicht typische Kieselkörper enthält. Die in Rede stehenden Palisadenzellen sind 195—210 μ hohe prismatische Zellen, welche etwa in $^1/_3$ der Höhe über ihrer Grundfläche eine Lichtlinie zeigen, im untersten Teil ihr sonst sehr enges Lumen nicht unerheblich erweitern, weiter oben Verdickungsstreifen und dazwischen spaltenförmige unverdickte Wandteile in ihrer Längsrichtung aufweisen und nach außen mit abgerundeten, nur mehr undeutlich gestreiften Endteilen schlauchartig in eine dicke äußere Membran vordringen, welche ihrerseits in eine dünne cuticulaartige Außenlamelle und eine dickere, augenscheinlich durch Verschmelzung der eigentlichen äußersten Zellenendigungen entstandene Innenlamelle gegliedert ist. In der Flächenansicht treten die äußersten Teile der Palisadenzellen kreisrund, mit engem Lumen und dicker, oft deutlich geschichteter Zellwand entgegen; bei tieferer Einstellung zeigen sich fest aneinander schließende, polygonale Zellenumrisse mit engem, entsprechend den unverdickten Wandteilen zwischen den Leisten, sternartig verzweigtem Lumen, bei ganz tiefer Einstellung relativ weite Zellräume, die Chlorophyllreste einschließen. Die Palisadenzellen enthalten nun unmittelbar unter der Region der Lichtlinie je einen kleinen (Durchmesser = 3—4 μ und noch kleiner) rundlichen oder anders gestalteten Kieselkörper. Die Kieselkörper sind in ungebleichten und mit Javelle'scher Lauge gebleichten Querschnitten, sowie in den mit dem Schultze'schen Mazerationsgemisch behandelten Präparaten schön zu sehen, in besonders charakteristischer Weise mit der Phenolmethode. Bei Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf die Palisadenzellenschicht ist ihr Freiwerden aus den Zellen zu beobachten. Samenschalenstücke, mit konzentrierter Schwefelsäure auf dem Platinblech verascht und geglüht, lassen die Kieselkörper im Rückstand übrig. Die Kieselkörper habe ich auch in der Samenepidermis von Albizzia procera Benth. (Hortus Siena) in gleicher Größe, wie bei A. lophantha, und von A. Julibrissin Durazz. (Hortus Roma, Siena und Madrid), dort aber viel kleiner, angetroffen, nicht aber bei A. montana Benth. (Hortus Siena) und A. stipulata Boiv. (Hortus Siena und St. Louis). In den vegetativen Organen von A. lophantha, den Blättchen, Blattstielen und Zweigen, habe ich vergebens nach den Kieselkörpern gesucht.

Eine Umschau in der Literatur ergab zunächst, daß G. Beck (Vergleichende Anatomie der Samen von Vicia und Ervum, Sitzungsberichte der Wiener Akademie LXXVII, Abt. 1, 1878, Seite 545 ff., bes. Seite 548 und Tafel I, 570 und 574) irrtümlich Kieselkörper für die Palisadenzellen von Vicia Faba und zwei anderen Viciaarten („Vicia persica Trautv. und Ervum alpestre Trautv.") angegeben hat. Mattirolo und Buscalioni (Ricerche anat.-fisiol. sui tegumenti seminali delle Papilionacee, Memorie della R. Accademia delle scienze di Torino, Ser. 2, XLII, 1892, Seite 240—242 u. 371) haben nämlich

auf Grund mikrochemischer Prüfung und entwickelungsgeschichtlicher Untersuchung dargetan, daß die Kieselkörper Beck's bei Vicia Faba Zellkernreste sind, was ich auf Grund meiner Nachprüfung bestätigen kann. Ich füge den von den beiden genannten Autoren angeführten Reaktionen noch hinzu, daß die fraglichen Körper sich mit Jodlösung gelb färben, sich in kalter Kalilauge und Javelle'scher Lauge lösen und die charakteristische Phenolreaktion der Kieselkörper nicht geben.

Im Anschluß an die Beck'sche Angabe sind Kieselkörper weiterhin von Schrötter von Kristelli (Ueber den Farbstoff des Arillus von Afzelia cuanzensis Welw. und Ravenala madagascariensis Sonn. nebst Bemerkungen über den anatomischen Bau der Samen, Sitzungsberichte der Wiener Akademie CII, Abt. 1, 1893, Seite 381 ff., bes. 389 und Tafel I) in den Palisadenzellen der zu den Caesalpiniaceen gehörigen Afzelia cuanzensis Welw. beobachtet worden. Diese Angabe erwies sich als richtig[1]). Ich füge gleich bei, daß die Kieselkörper auch in der Palisadenepidermis von Afzelia africana Sm. vorkommen, dagegen nicht in der Samenepidermis bei der mit Afzelia nächst verwandten Gattung Tamarindus (untersucht T. indica L.). Nach Schrötter soll die Hartschicht des Samens von A. cuanzensis an allen Teilen des Samens aus zwei Reihen fest aneinander gekitteter, oft wie miteinander verwachsener Palisadenzellen zusammengesetzt sein, deren Höhe in den beiden Schichten an den verschiedenen Stellen des Samens nicht dieselbe ist. Die fadenförmige Lumina der oberen, von einer Cuticula bedeckten Schicht zeigen nach ihm am zentral gerichteten Ende je eine blasenförmige Erweiterung, die der zweiten umgekehrt am nach außen gerichteten Ende die blasenförmige Verbreiterung und am zentral gerichteten Ende eine kegelförmige Erweiterung. In der Tat können die Querschnittsbilder zu einer solchen Auffassung verleiten. Allein genaue Untersuchungen an dünnen, mit Javelle'scher Lauge gebleichten und an mit dem Schultze'schen Mazerationsgemisch behandelten Schnitten führten mich zu der sicheren Annahme einer einzigen Palisadenzellenschicht. Die inneren blasenartigen Lumenerweiterungen der äußeren Palisadenlage Schrötter's und die äußeren blasenartigen Lumenerweiterungen der inneren Palisadenlage sind voneinander getrennt nur durch eine quergerichtete, im Querschnitt der Samenschale konvex vorspringende Ringleiste der Zellwand, welche den Zellenraum allerdings oft bis auf Null einengt. So bilden die zwei Reihen der blasigen Erweiterungen im Samenschalenquerschnitt lediglich zwei einander sehr genäherte dunkle Lichtlinien der einzigen Palisadenschicht, die sich, je nach der Samenschalenstelle, ungefähr in $\frac{1}{2}$, $\frac{2}{3}$ oder $\frac{3}{4}$ der Palisadenzellenhöhe ab von deren Basis hinziehen. Im übrigen sind auch die Ausführungen Schrötter's über die Zellgrenzen der aneinander

[1]) Das Samenmaterial von Afzelia cuanzensis (von Prittwitz, Deutsch-Ostafrika) und africana (Schweinfurth, n. 1352, Djurland) verdanke ich Herrn Geheimrat Engler.

stoßenden Palisadenzellen (Seite 389) nicht für dessen Annahme einer durchgehenden doppelten Schicht überzeugend. Und dazu kommt noch, daß, soweit ich die Literatur kenne, eine doppelte Palisadenschicht an der normalen Samenoberfläche bei keiner anderen Leguminosen-Samenschale bekannt geworden ist; nur an dem oft stark entwickelten Nabel tritt nämlich im Leguminosen-Samen in Berührung mit der dort in die Basis des Nabelstranges eintretenden und dort an Höhe abnehmenden Palisadenzellenschichte eine äußere zweite, ähnlich gebaute und der sogenannten Trennungsschicht des Nabelstranges zugehörige auf. Die einschichtigen Palisadenzellen von Afzelia cuanzensis und ebenso auch von A. africana sind 105—270 μ hoch und gleichmäßig dickwandig und haben ein fadenförmiges, namentlich in der Region der Lichtlinien mit zwei einander sehr genäherten Reihen blasenförmiger Erweiterungen versehenes und an den beiden Zellenden kegelförmig verbreitertes Lumen. Die Kieselkörper finden sich bei A. cuanzensis besonders reichlich in den obersten und untersten kegelförmigen Zellraumerweiterungen, aber auch stellenweise im fadenförmigen Zellkanal, bei A. africana zahlreich, nicht nur in den obersten und untersten Lumenerweiterungen, sondern auch in den blasenförmigen Erweiterungen der Lichtlinienregion. Sie sind kugelig oder länglich und besitzen oft eine unregelmäßige zackige Oberfläche; ihr Durchmesser beträgt gewöhnlich 3—6 μ, in den gestreckten die Längsachse bis 16 μ. Ihre Kieselnatur wurde durch die schon angeführten Reaktionen (Phenolreaktion, Veraschung mit konzentrierter Schwefelsäure) nachgewiesen.

Im Anschluß an die Besprechung der Kieselkörper von Afzelia will ich noch eine zweite irrige Angabe Schlötter's berichtigen, welche sich auf das Speichergewebe der Kotyledonen von A. cuanzensis (S. 393) bezieht. Richtig ist, daß das Kotyledonargewebe bei dieser Art, und ebenso bei A. africana, abgesehen von der Epidermis und eventuell den auf diese folgenden äußersten Zellenlagen, aus einem kollemchymatischen Gewebe zusammengesetzt ist, und daß es Kalkoxalatkrystalle einschließt, aber falsch, daß seine Zellen dicht mit Stärkekörnern angefüllt sind. Das Kollenchymgewebe ist bei den beiden Spezies nach Art des Eckenkollenchyms, oft mit kleinen Interzellularen zwischen den verdickten Kantenleisten, ausgebildet; die nicht stark verdickten Wandteile sind mit zahlreichen einfachen Tüpfeln versehen und im Durchschnitt rosenkranzförmig. Weiter ist anzuführen, daß die verdickten Zellwandteile aus Amyloid bestehen und sich mit Jodlösung blau färben, gleichwie bei den Kotyledonarzellen der Papilionacee Mucuna urens und der mit Afzelia naheverwandten Caesalpiniacee Tamarindus indica nach Schleiden und Vogel (Ueber das Amyloid, eine neue Pflanzensubstanz, Schleiden, Beiträge zur Botanik I., 1844, nach dem Zitat bei Nadelmann, S. 625 und 628) und der Papilionacee Goodia „latifolia“[1]) nach Nadelmann (Ueber die Schleimendosperme der Leguminosen, Pringsheim, Jahrbücher XXI., 1890, S. 629 und Tafel XVI). Der Inhalt der Zellen führt bei den Afzelia-Arten große Aleuronkörner und fettes Oel, aber kein Stärkemehl. Bezüglich der von Schlötter schlechthin als Kalkoxalatkrystalle angeführten

[1]) Sphalm. ex Goodia „lotifolia“ = ? G. lotifolia Salisb. oder Argyrolobium Andrewsianum Steud. sec. Kew Index.

Einschlüsse mag schließlich bemerkt sein, daß sie meist Drusen oder drusenähnliche Aggregate sind, die bisweilen auch zu zwei bis drei in derselben Zelle eingeschlossen sind, selten einfache Krystallgebilde (sogenannte Einzelkrystalle). Die Krystallkörper treten besonders häufig im peripheren Gewebe der Kotyledonen, bei A. africana oft auch im Umkreis der Kotyledonar-Leitbündel auf.

Die Ergebnisse der vorstehenden Mitteilung lassen sich im folgenden kurz zusammenfassen:

1. Die Palisadenepidermis der Samenschale enthält bei bestimmten Albizzia-Arten (Mimosaceae), sowie bei Afzelia africana und cuanzensis (Caesalpiniaceae) Kieselkörper, dagegen nicht bei Vicia Faba, auch nicht bei Tamarindus indica.
2. Auch bei Afzelia findet sich auf der Oberfläche der Samenschale nur eine einzige Palisadenschicht, nicht eine doppelte.
3. Das kollenchymatische Speichergewebe der Kotyledonen besitzt bei Afzelia eine Amyloidmembran und enthält in seinen Zellen Aleuron, aber keine Stärke.

Botanisches Institut Erlangen, im Februar 1920.

Aus dem chemisch-pharmazeutischen Laboratorium der griechischen Nationaluniversität.
(Direktor: Prof. Dr. Dambergis.)

Pharmakochemische und drogognostische Untersuchung von Plantago coronopus L.

Von Dr. Em. Emmanuel und Dr. M. Papavasilion[1]).

Diese, griechisch „*arnoglosson*“ genannte Pflanze hat mit aller Wahrscheinlichkeit ihren Namen von dem arabischen Worte „*Lisan hanal*“ (Lammzunge), da ihre Blätter der Lammzunge gleichen. Die Bezeichnung „*coronopus*“ (Krähenfuß) ist darauf zurückzuführen, daß die Pflanze eine gewisse Aehnlichkeit mit einem Krähenfuße hat.

Als „*arnoglosson*“ (Lammzunge) wird die Pflanze bereits bei Theophrast, Dioskorides, Oribasius, Hesuchios, Aretaeus und anderen Autoren erwähnt und arzneilich empfohlen. *Plantago coronopus* ist beim Genuß an sich ganz unschädlich, ruft jedoch, wie ärztliche Versuche beweisen, eine reichliche Harnsekretion hervor. Die außerordentlich starke diuretische Wirkung der Pflanze, welche durch mehrere wissenschaftliche Beobachtungen privater Natur bestätigt wird, hat die empirischen Aerzte bewogen, diese Pflanze als das stärkste der diuretischen, chemischen und botanischen Mittel hinzustellen und uns veranlaßt, nach den drastischen Bestandteilen zu forschen, welche die Diurese hervorrufen.

[1]) Recherches scientifiques 1917—1918 du laboratoire de chimiel pharmaceutique de l'université d'Athènes.

Nach unserer Meinung ist diese diuretische Wirkung des *Plantago coronopus* dem hohen Schleimgehalt des Samens dieser Pflanze, welcher sich aus Gummi und Zucker zusammensetzt, sowie der in den anderen Teilen derselben aufgefundenen benzoischen Verbindung zuzuschreiben, Stoffen, welche gemeinsam jene Heilwirkung in ausgezeichneter Weise ausüben.

Plantago coronopus findet sich in den dürren Gegenden von Griechenland, Mazedonien, Thrazien, in den transkaukasischen Ländern, in Persien, Afghanistan, Beludschistan und Aegypten. Derselbe wächst in ganz Griechenland auf sandigen, trockenen Stellen. In großer Fülle kommt er auf der ganzen Küste von Tzitziphiaes—Alt-Phaleron in geringer Entfernung vom Meere vor. Zur Untersuchung diente Plantago, welcher an den sandigen Stellen von Alt-Phaleron wächst.

Morphologie.

1. Der Pflanze. Einjährige oder zweijährige stammlose mehr oder weniger behaarte Pflanze, mit gezähnten, gefiederten oder doppeltgefiederten Wurzelblättern, Blumen in zylindrischen oder länglichen Aehren, Braktea behaart, Grübchen am Kelch, die vorderen Kelchblätter behaart mit Wimpern, die hinteren mit behaarter Rippe, membranoes bewimpert, Kranzröhre behaart mit eilanzettförmigen scharfen Ansätzen, eiförmige doppelte rippenförmige Samenkapselchen, Kapsel für je einen Samen, Samen länglich eiförmig. (Tountas). Blütezeit: Februar—Oktober.

2. Des Samens. Die Samenkörner sind eiförmig, dattelförmig, von brauner bis tief dunkelbrauner Farbe, umgeben von einer silberfarbenen Hülle, welche getrockneten Schleim darstellt; das eine Ende ist spitzer als das andere eirunde, die Längsseiten sind mehr scharf, die eine derselben ist gewölbt und glatt, sie hat ein wenig oberhalb des eirunden Endes eine tiefe Rinne, die von einem bis zum anderen Ende der gewölbten Längsseite läuft, die andere Längsseite ist mehr eben und trägt in geringer Entfernung von ihrer Mitte nach dem spitzen Ende des Samenkornes eine runde sichtbare Vertiefung. — Die spitzen Enden runden sich am Ende der Linie ganz wenig ab. Die Oberfläche der Samenkörner ist warzig. Unter der Lupe gleichen die Samenkörner denen des Leinsamens. Die Länge der Samenkörner schwankt von 0,00086—0,0011, die Breite von 0,00047—0,00072, die Dicke von 0,00045—0,00055 und das Gewicht von 0,00008—0,00021.

Mit Wasser gekocht oder einige Zeit im Wasser befindlich, schwellen sie bis zu ihrer überdoppelten Größe an, die Farbe wird hell durchsichtig und sie umgeben sich mit einer dicken farblosen sehr klebrigen Schleimschicht. Die Samen sind geruchlos und haben einen schleimigen Geschmack.

Anatomisch-charakteristisches der Samenkörner in einer Carnoy-Lösung präpariert.

Die Samenschale ist von einer weißlichen schleimigen Masse umgeben wie von einem Ueberzug, der äußerste Teil des Samens, der unter der Cuticulaepidermis liegt, besteht aus rundlichen viel-

Plantago coronopus L.
in natürlicher Größe und Samen in Vergrößerung.

gestaltigen Schleimzellen in Schichten angeordnet. Unterhalb dieser Schleimzellen befindet sich eine ungeordnete Reihe von Sklereiden. Unter der Schale des Samens befindet sich ein Endosperm mit sehr kleinem Embryo. Ein wenig oberhalb des mittleren Samens liegt der Nabel. Stärke fand sich nicht. In den Gefäßzellen der Cotyledonen sind Körner von Aleuron vorhanden.

Chemie.

Die Kenntnis der chemischen Bestandteile der verschiedenen Plantagoarten war bisher eine sehr lückenhafte. Eine bemerkenswerte Arbeit liegt nur von Bourdier vor, welcher in *Plantago major, media* und *lanceolata* ein krystallinisches Glykosid auffand, das mit dem von Bourquelot und Herissey aus den Blättern von *Aucuba japonica* L. isolierten Aucubin identisch ist. Auch in *Plantago arenaria, P. cycnops* und *P. psyllium* scheint Aucubin vorzukommen. In allen Plantagoarten wurde ferner die Gegenwart von Invertin und Emulsin nachgewiesen[1]).

Untersuchung der Samen.

Schleim. Der in *Plantago coronopus* reichlich enthaltene Schleim ist ausschließlich in den Samenkörnern enthalten. Daher liefern die getrockneten Pflanzenteile (Wurzeln, Blätter und Stiele) beim Kochen mit Wasser ein vollständig klares Filtrat, in dem kein Schleim aufzufinden ist. Dagegen lieferten die trockenen Samenkörner, mit Wasser gekocht, eine klebrige Flüssigkeit von graugelber Farbe und einen klebrigen Rückstand. Die Schleimmenge betrug 44,2% der Samenkörner, entsprechend etwa 3% der ganzen Pflanze.

Gummi. Aus der fitrierten, etwa auf $^2/_3$ eingedampften Abkochung der Samen schied sich auf Zusatz von Alkohol ein kastanienbrauner, flockiger Niederschlag aus, welcher durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol gereinigt wurde. Die Menge desselben betrug 4,6%. Dieses Gummi, welches in Wasser löslich war, lieferte die Reaktionen der Pentosen und ergab bei der Behandlung mit Salpetersäure Schleimsäure.

Untersuchung der Pflanze.

2 kg der grob gepulverten Pflanze (ohne Samen) wurden im Soxhlet'schen Apparat mit Alkohol von 95% vollständig extrahiert und der hierbei erhaltene, tief grün gefärbte Auszug hierauf bis auf die Hälfte eingedampft. Nach mehrstündigem Stehen schied sich dann ein tief grün gefärbter, pulveriger Niederschlag, welcher aus Chlorophyll und einigen Chlornatriumkrystallen bestand, aus. Die hiervon getrennte Lösung wurde hierauf mit schwefelsäurehaltigem Wasser vermischt, wodurch sich ein flockiger Niederschlag (α) und ein Filtrat (β) ergab. Der grünschwarze Niederschlag (α) betrug nach dem Auswaschen und Trocknen 15,2 g, entsprechend 0,75% der Pflanze. Hiervon waren 5,8 g = 0,26% der Pflanze in Aether unlöslich. Letzteres Produkt, welches den Charakter einer Säure trug, besaß eine braungelbe Farbe. Ver-

[1]) Journ. de Pharm. et de chim. **26**, 254 (1907).

suche, dasselbe in krystallisierte Form überzuführen, waren ohne Erfolg. In Alkohol löste es sich mit saurer Reaktion vollständig auf, ebenso in heißem Chloroform, in Aceton und in Pyridin. In Benzol, Toluol, Kohlenstofftetrachlorid und Schwefelkohlenstoff war diese Verbindung nur zum Teil löslich, in Wasser und in Aether ganz unlöslich. Ammoniak und Aetzalkalien lösten dieselbe mit gelber Farbe. Schmelzpunkt 210°.

Konzentrierte Schwefelsäure, Salpetersäure und die Cholesterinreagentien lieferten mit dieser Verbindung keine besonders charakteristischen Farbenreaktionen.

Die Analyse der über Schwefelsäure getrockneten Verbindung ergab folgende Werte:

1. 0,3835 Substanz lieferten 1,0015 CO_2 und 0,255 H_2O.
2. 0,1705 „ „ 0,4445 CO_2 „ 0,121 H_2O.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_9H_{12}O_2$:
C	71,21	71,10	71,05
H	7,38	7,88	7,89
O	21,41	21,02	21,06

Silbersalz. Das durch Fällung der alkoholischen, mit Kalilauge neutralisierten Lösung dieser Verbindung mit alkoholischer Silbernitratlösung erhaltene Silbersalz bildete einen flockigen, in Wasser, Alkohol und Aether unlöslichen, in Ammoniak löslichen Niederschlag.

Die Analyse des bei 70—80° getrockneten Silbersalzes ergab folgende Werte:

1. 0,454 lieferten 0,2520 AgCl = 41,63% Ag.
2. 0,610 „ 0,3372 AgCl = 41,59% Ag.

Berechnet für $C_9H_{11}AgO_2$ 41,69% Ag.

Die isolierte Verbindung $C_9H_{12}O_2$: Plantaginsäure, ist somit eine einbasische Säure.

Der in Aether lösliche Teil des Niederschlags (α) verblieb nach dem Verdunsten des Aethers als eine salbenartige, schwarzgrüne Masse, welche unlöslich in Wasser, löslich in Aether, Alkohol und Chloroform war. Dieses Produkt trug den Charakter eines Harzes. Als Säurezahl ergab sich im Mittel 73,39, als Verseifungszahl 158,7. Wurde die ätherische Lösung dieses Produktes mit Natronlauge von 1% geschüttelt, so schied Salzsäure aus der alkalischen Flüssigkeit einen grünlichweißen Niederschlag aus. Diese als Coronopsäure bezeichnete Harzsäure bildete nach dem Trocknen über Schwefelsäure ein amorphes, bei 281 bis 282° schmelzendes Pulver, welches vollständig in Alkohol, Aether, Chloroform, Aceton, Benzol, Toluol, Pyridin und Schwefelkohlenstoff löslich ist. Bei der weiteren Reinigung konnte die Coronopsäure nur als eine amorphe, weißliche Masse erhalten werden.

1. 0,2560 Substanz ergaben 0,8432 CO_2 und 0,2115 H_2O.
2. 0,1885 „ „ 0,6005 CO_2 „ 0,1515 H_2O.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_{54}H_{66}O_2$:
C	86,77	86,88	86,77
H	8,86	8,93	8,84
O	4,37	4,17	4,39

Nach der Entfernung der Coronopsäure durch Natronlauge von 1% wurde der Aether verdunstet, das restierende Harz in Alkohol gelöst und diese Lösung der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Das Destillat wurde alsdann mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherlösung freiwillig verdunstet. Hierbei verblieben 2—3 Tropfen eines leicht beweglichen, gelblich gefärbten ätherischen Oeles von angenehm aromatischem Geruch und kratzendem Geschmack. Die Refraktometerzahl desselben ergab sich bei 40° als 1,6893.

Resen. Der nach dem Abdestillieren des ätherischen Oeles verbleibende Rückstand schied Resen aus. Letzteres wurde gesammelt und in Aether gelöst. Nach dem Verdunsten der ätherischen Lösung wurde der Rückstand dann in Alkohol gelöst und die Lösung mit salzsäurehaltigem Wasser versetzt. Hierdurch schied sich ein brauner, flockiger Niederschlag aus, der durch Lösen in Alkohol, Entfärben der Lösung durch Tierkohle und erneutes Fällen dieser Lösung mit Salzsäure enthaltendem Wasser weiter gereinigt wurde. Das auf diese Weise erhaltene Resen war löslich in Aether, Benzol, Toluol, Chloroform, Aceton und Pyridin, schwer löslich in Petroleumäther und Schwefelkohlenstoff. Dasselbe schmolz bei 128—130°. Die Phytosterinreaktionen lieferten bei dem Resen keine besonders charakteristischen Färbungen. Dagegen entwickelte dasselbe beim Erhitzen auf dem Platinblech einen deutlich wahrnehmbaren Geruch nach Benzoe. Die hierbei abgespaltene Benzoesäure konnte als solche sowohl auf mikroskopischem, als auch auf mikrochemischem Wege (als Eisen- und Silberbenzoat) identifiziert werden. Zur Feststellung der Verbindungsform, in welcher die Benzoesäure in dem Resen enthalten ist, reichte jedoch das vorliegende Material nicht aus.

Das Filtrat (β), welches von dem Niederschlag (α) erhalten war (s. S. 145), diente zur Prüfung auf Bitterstoffe, jedoch führte dieselbe zu keinem positiven Resultat. Ebensowenig gelang es aus *Plantago coronopus* ein Glykosid nach den Angaben von Bourdier zu isolieren. Dagegen konnte das Vorhandensein von Emulsin und Invertin nach den von Bourdier benutzten Methoden konstatiert werden.

Der Aschengehalt der Pflanze betrug 7%. In derselben wurde die Gegenwart von Al, Mg, K, Na, Cl, SiO_2, P_2O_5 und SO_3 nachgewiesen. Lithium, welches angeblich die diuretische Wirkung des *Plantago coronopus* verursachen soll, konnte spektroskopisch nicht in der Asche gefunden werden.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

65. Zur Kenntnis der Chelidoniumalkaloide.

2. Mitteilung.

Mit einem Anhang:

Die quantitative Bestimmung der Dioxymethylengruppe in Alkaloiden.

Von J. Gadamer.

In einer vorläufigen Mitteilung habe ich in diesem Archiv[1]) kurz über Chelidonin, α-Homochelidonin und β-Homochelidonin, dessen Name ich wegen seiner nahen Beziehungen zum Kryptopin, während solche zum Chelidonin und α-Homochelidonin fehlen, in Allokryptopin umgewandelt habe, berichtet. Das α-Homochelidonin ist zwar kein Homologes des Chelidonins, wie die Formeln $C_{20}H_{19}O_5N$ für Chelidonin und $C_{21}H_{23}O_5N$ für α-Homochelidonin lehren, steht dem Chelidonin jedoch so nahe, daß sich unter Weglassung des unnötig gewordenen griechischen Präfixes α- die Beibehaltung des Namens Homochelidonin empfiehlt. Das Allokryptopin existiert in zwei Formen die den bisherigen β- und γ-Homochelidoninen entsprechen und als α- und β-Form unterschieden werden können.

In nachstehendem soll nun über das Allokryptopin ausführlicher berichtet werden, während vom Homochelidonin nur eine kurze Mitteilung erfolgen soll.

I. Allokryptopin.

1. Konstitutionsermittlung.

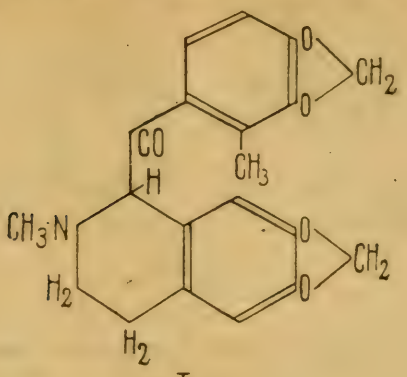
Die nahe Verwandtschaft des Allokryptopins mit Protopin und Kryptopin wurde an dem Verhalten gegen Merkuriazetat erkannt, wobei alle drei Basen, wie später zu berichten sein wird, in völlig gleicher Weise unter Abgabe von zwei Wasserstoffatomen und Aufnahme von einem Sauerstoffatom in leicht in heißem Wasser mit schwach alkalischer Reaktion lösliche Basen übergehen. Die Konstitution des Protopins und Kryptopins ist von Perkin jr.[2]) in mehreren, sehr ausführlichen und inhaltsreichen Arbeiten ermittelt worden, nachdem schon zuvor P. W. Danckwortt[3]) in meinem Breslauer Institut die nahe Verwandtschaft der beiden Alkaloide betont und für das Protopin eine Konstitutionsformel zur Diskussion gestellt hatte, die in wesentlichen Teilen mit der von Perkin ermittelten große Uebereinstimmung aufwies. In seiner Formel (I) braucht nur das Stickstoffatom von der CH-

[1]) 257, 298 (1919).

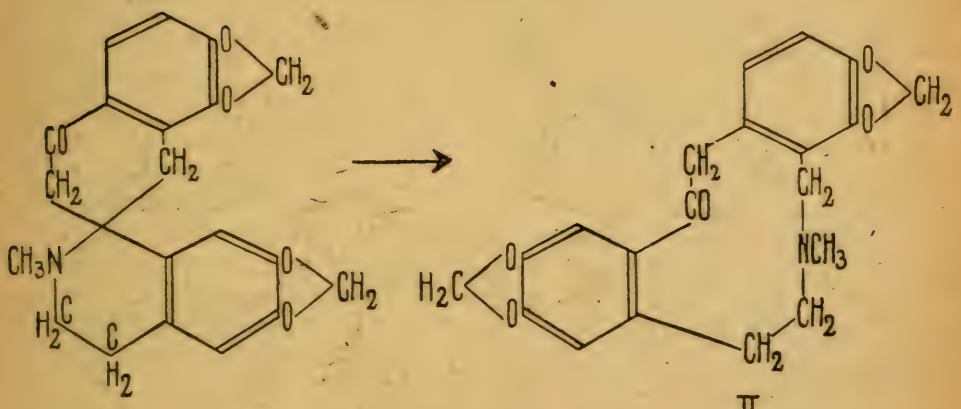
[2]) Journ. of the Chem. Soc. 109, 815 (1916); 113, 492 und 722 (1918).

[3]) Dieses Archiv 250, 610 (1912).

Gruppe losgelöst und mit dem im obersten Kern angenommenen Methyl-Kohlenstoffatom verbunden zu werden, um, nach Platzwechsel des CO mit CH_2, zu der von Perkin ermittelten

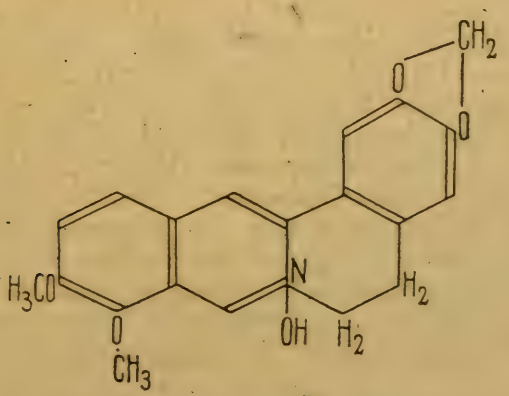


I

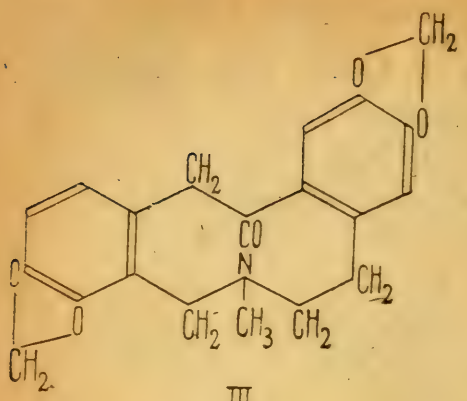


II

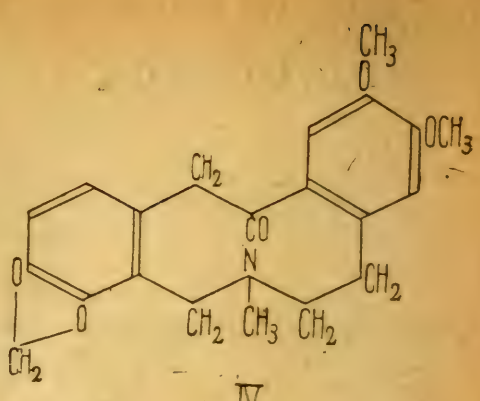
Protopin-Formel (II) zu führen. Der bequemeren Uebersicht wegen, und um die Beziehungen zum Berberin deutlicher hervortreten zu lassen, möchte ich die Protopinformel nach III, die Kryptopinformel nach IV schreiben.



Berberiniumhydroxyd.

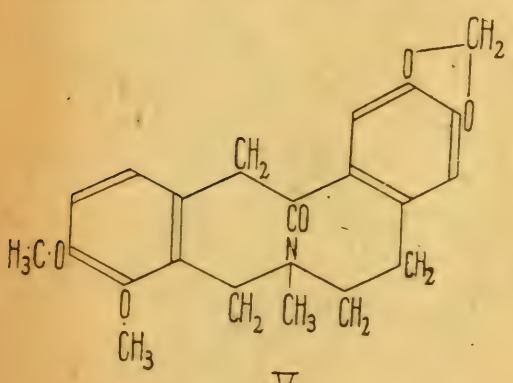


III

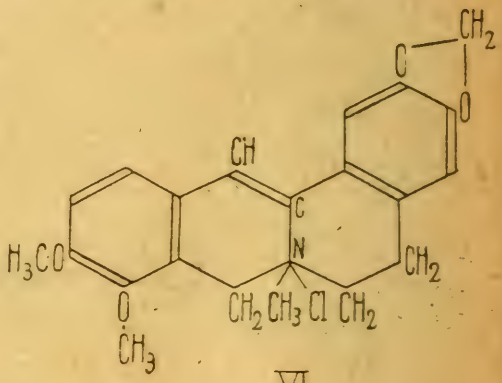


IV

Da nun Allokryptopin mit Kryptopin isomer ist, war nach dem ganzen chemischen Verhalten möglich, daß das Allokryptopin durch die Formel V wiedergegeben wird. Die Gruppierung der



V



VI

sauerstoffhaltigen Seitenketten würde darin ganz der des Berberins entsprechen. Daß die Vermutung durch die Tatsachen volle Bestätigung fand, habe ich bereits in meiner angeführten, vorläufigen Mitteilung gezeigt. Es sollen nunmehr die experimentellen Belege gebracht werden.

Eine besonders eigenartige Reaktion des Kryptopins ist nach Perkin die Umwandlung unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid in das Chlorid einer quartären Base — Isokryptopinchlorid. Allokryptopin lieferte nun beim Kochen mit Phosphoroxychlorid glatt und quantitativ das Chlorid einer quartären Base, dem die Formel VI zukommen mußte. Dies wäre aber nichts anderes als das Dihydroberberinmethochlorid. Das von mir[1]) entdeckte und von Perkin[2]) in jüngerer Zeit im Zusammenhange mit seinen Untersuchungen über Kryptopin beschriebene Dihydroberberin, das von Perkin Dihydroanhydroberberin genannt wird, gibt nun mit Dimethylsulfat oder mit Jodmethyl ein Methosulfat (bzw. Methojodid), dessen Identität mit Allokryptopinmethosulfat zunächst

[1]) Chem.-Ztg. 26. 291 (1902); dieses Archiv 243. 31 (1905).
[2]) C. C. 1919, I., 850.

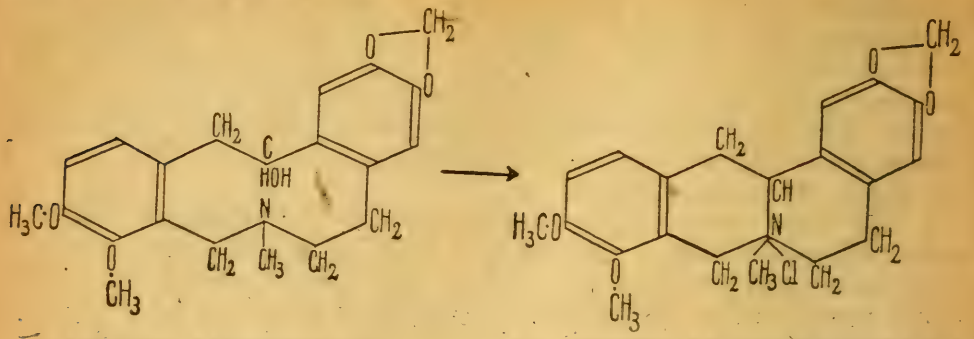
zweifelhaft erschien. Denn dieses wird als ein zitronengelbes Pulver vom Schmelzpunkt 223° C. beschrieben, während das zur Zeit der Veröffentlichung der Perkin schen Arbeit bereits vorliegende Iso-Allokryptopinchlorid rein weiße, bei 203—205° C. schmelzende Krystalle darstellte. Auch erschien es unwahrscheinlich, daß Dihydroberberin, das mit konzentrierter Schwefelsäure nur eine gelbbraune Färbung liefert, nach der Methylierung am Stickstoff durch konzentrierte Schwefelsäure violett gefärbt werden sollte, wie es das Iso-Allokryptopinchlorid tut.

Die mit Methylsulfat durchgeführte Methylierung des Dihydroberberins lieferte, wie auch Perkin angibt, zwei Körper, deren einer goldgelb gefärbt war, das Salz einer tertiären Base darstellte und sich als methylschwefelsaures Dihydroberberin erwies, offenbar dadurch entstanden, daß es nicht gelingt, das Methylsulfat völlig neutral zu erhalten bzw. Wasser völlig auszuschließen. Der zweite bei der Methylierung entstandene Körper gab mit Ammoniak keine Fällung und war das gesuchte Methosulfat, das allerdings zunächst hellgelb gefärbt war. Durch fünf- bis sechsmaliges Umlösen aus heißem Wasser wurde er jedoch in rein weißen Krystallen erhalten. Nach Krystallwassergehalt, Schmelzpunkt und Farbreaktion stimmte er genau überein mit dem aus Iso-Allokryptopinchlorid durch Umsetzen mit methylschwefelsaurem Silber dargestellten Produkte, das nach der Annahme nichts anderes als das Methosulfat des Dihydroberberins sein konnte.

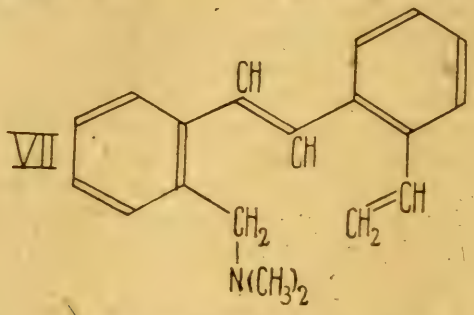
Zur weiteren Identifizierung wurde das Dihydroberberinmethosulfat durch Umsetzen mit Kaliumchlorid in das Methochlorid verwandelt, das in allen seinen Eigenschaften dem Iso-Allokryptopinchlorid glich. Vor allem war es ebenfalls farblos und gab es mit konzentrierter Schwefelsäure — wie übrigens auch das Methosulfat — eine violette Färbung. Es ist sehr bemerkenswert, daß die mit der Umlagerung des Allokryptopins in die Iso-Verbindung verbundene beträchtliche Aenderung im Gerüst der Molekel ohne Einfluß auf die Eigenfarbe und die mit konzentrierter Schwefelsäure auftretende Färbung bleibt, während Dihydroberberin, das an sich gelb ist und mit Schwefelsäure nur braungelb gefärbt wird, bei der Methylierung am Stickstoff unter sonstiger Beibehaltung des molekularen Baues seine gelbe Farbe verliert und mit Schwefelsäure violett wird. Da die bei Behandlung von Protopin, Kryptopin, Allokryptopin und anderen Methylenoxyd enthaltenden Alkaloiden mit Schwefelsäure auftretende Färbung zweifellos auf der Bildung von Formaldehyd-Schwefelsäure (Marquis' Reagens) beruht, kann dieses verschiedene Verhalten gegen Schwefelsäure nur dahin gedeutet werden, daß bei Berberin und Dihydroberberin und sich analog verhaltenden Basen das abgespaltene Formaldehyd sofort von der betreffenden Base zu einer Kondensation verbraucht wird.

War also die Identität des Dihydroberberinmethochlorids mit Iso-Allokryptopinchlorid recht überraschend und in hohem Maße beweisend für die Formel V des Allokryptopins, so konnte doch noch ein weiterer wertvoller Beleg gegeben werden. Die Karbonylgruppe des Kryptopins läßt sich zu einer sekundären Alkoholgruppe reduzieren und die neue Base durch Phosphoroxychlorid zu Iso-

Dihydrokryptopinchlorid umlagern. Genau das gleiche Verhalten zeigt das Allokryptopin:



Dihydro-Allokryptopin. Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid.



Das entstehende Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid ist aber, die Richtigkeit der angenommenen Formel vorausgesetzt, nichts anderes als Tetrahydroberberinmethochlorid. Die Identität beider Verbindungen konnte in der Tat bewiesen werden und zwar dadurch, daß sowohl das Chlorid wie auch das Bromid nach Krystallform, Schmelzpunkt, Wassergehalt und Farbreaktion völlige Uebereinstimmung zeigten. Zum Ueberfluß wurde noch aus beiden Körpern das N-Dimethylisotetrahydroberberin (VII) nach der Vorschrift von Perkin[1]) dargestellt. In beiden Fällen bot die Darstellung das gleiche Bild, und es wurden dieselben Endprodukte erhalten.

Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid mußte auch bei der Reduktion des Iso-Allokryptopinchlorids entstehen. Diese Reduktion ist am Dihydroberberinmethochlorid in jüngster Zeit von Perkin[2]) mit Natriumamalgam in saurer Lösung verwirklicht worden. Er erhielt dabei zwei Isomere, von denen die α-Verbindung mit dem Schmelzpunkt 245—250° identisch ist mit der bei der obigen Umlagerung erhaltenen, die bei 248—250° schmolz. Von Interesse ist vielleicht, daß Reduktionsversuche von Iso-Allokryptopinchlorid mit Zink und Essigsäure und nach Paal-Skita ergebnislos verlaufen sind.

2. Der Zehnerring in der Gruppe der Protopin-Basen.

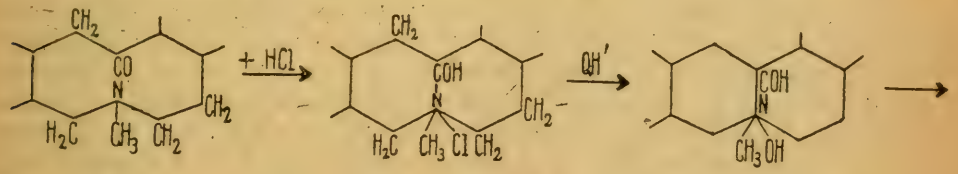
In meiner vorläufigen Mitteilung habe ich bereits darauf hingewiesen, daß die Aufdeckung der Beziehungen des Allokryptopins

[1]) Journ. of the Chem. Soc. 109, 950 (1916).
[2]) Chem.-Ztg. 1919, I., 852.

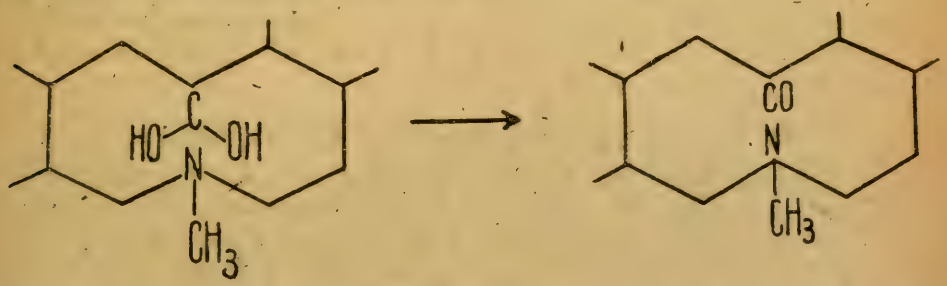
zum Berberin als eine sehr willkommene Bestätigung der Perkinschen Protopin- und Kryptopinformel angesehen werden muß. An diesen Perkinschen Formeln mißfiel mir der Zehnerring. Es erschien mir unwahrscheinlich, daß die Pflanze ein so unbeständiges Gebilde erzeugen sollte. An der Richtigkeit der Formeln läßt sich jetzt aber nicht mehr zweifeln, da ja die Konstitution des Berberins auch durch Synthese sichergestellt ist. Das Studium der genannten Basen hat aber auch meine in phytochemischer Beziehung bestehenden Bedenken zerstreut.

Schon Selle[1]) hat beobachtet, daß β-Homochelidonin = Allokryptopin aus sauren Lösungen durch Ammoniak nicht gefällt wird, und R. Fischer[2]) hat darauf eine Methode zur Trennung dieser Base von dem Sanguinarin und Chelerythrin begründet. Daß sich Protopin ähnlich verhält, geht daraus hervor, daß ein beträchtlicher Teil des Protopins an derselben Stelle gefunden wird, an der sich das Allokryptopin befindet. Auch macht P. W. Danckwortt[3]) darauf aufmerksam, daß manchmal die Fällung des Protopins durch Alkalien zunächst ausbleibt.

Diese Tatsachen führten mich, namentlich auch unter Berücksichtigung des leichten Ringschlusses unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid, zu der Annahme, daß die Protopinbasen im freien Zustande zwar den Zehnerring enthalten, daß sie sich aber in Salzform von einer quartären Base ableiten, die durch Uebergang des Zehnerringes in zwei Sechserringe nach nachstehendem Schema entstanden ist:



Diese quartäre Base ist als starker Elektrolyt in Wasser löslich. Unter dem Einfluß von Hydroxylionen geht sie in die Karbinolbase über, die unter Wasserabspaltung und Bildung des Zehnerringes das Ausgangsmaterial liefert:



In dem Maße, wie diese Umlagerung vor sich geht, muß die Abscheidung der tertiären Base stattfinden. Je höher die Hydroxyl-

[1]) Dieses Archiv 228, 443 (1890).
[2]) Ebenda 239, 410 (1901).
[3]) Ebenda 250, 590 (1912).

ionenkonzentration ist, um so rascher und vollständiger wird die Reaktion verlaufen. Ferner wird, da es sich um eine reversible Reaktion handelt, die Löslichkeit der tertiären Base eine Rolle spielen. Je geringer ihre Löslichkeit in Wasser, um so schneller die Umwandlung.

Diese Voraussicht hat nun in der Tat vollständige Bestätigung gefunden. Als Lösungen der drei fraglichen Alkaloide, die je 0,1 g Base in 20 ccm Wasser und die berechnete Menge $^1/_{10}$-N.-Salzsäure enthielten, mit dem Doppelten der berechneten Menge $^1/_{10}$-N.-Natronlauge, $^1/_{10}$-N.-Ammoniak und $^1/_{10}$-N.-Ammoniak, das zur Herabsetzung der Hydroxylionen 0,5 g Ammoniumchlorid als Zusatz erhalten hatte, versetzt wurden, zeigte sich folgendes:

1. $^1/_{10}$-N.-Natronlauge erzeugte bei Protopin sofort eine Fällung, bei Kryptopin blieb die Lösung etwa zehn Sekunden klar und beim Allokryptopin einige Stunden.

2. $^1/_{10}$-N.-Ammoniak verursachte in der Protopinlösung zwar auch noch sofort eine Fällung, doch trat allmählich deutliche Verstärkung der Fällung ein. Beim Kryptopin trat die Fällung erst nach etwa 30 Sekunden ein und beim Allokryptopin nach zwei Tagen.

3. $^1/_{10}$-N.-Ammoniak gab bei Gegenwart von Chlorammonium bei Protopin noch eine sofortige Trübung, die jedoch selbst nach einiger Zeit bei weitem nicht so stark war wie die in den beiden ersten Fällen schon zu Beginn entstandene; beim Kryptopin begann die Abscheidung nach etwa einer halben Stunde, und beim Allokryptopin war die Lösung selbst nach sechs Tagen noch klar.

Wie man sieht, vollzieht sich die Umwandlung beim Protopin, dem am schwersten löslichen Körper, sehr schnell; doch kann auch bei ihm die Abscheidung zunächst ganz vermieden werden, wenn man einen Ueberschuß von Hydroxylionen vermeidet. Gleiche Raumteile $^1/_{100}$-N.-Protopinchlorhydratlösung und $^1/_{100}$-N.-Natronlauge vereinigt gaben erst nach einigen Stunden eine Ausscheidung, während bei Zusatz eines erheblichen Ueberschusses von Natronlauge sofort eine starke Trübung eintritt.

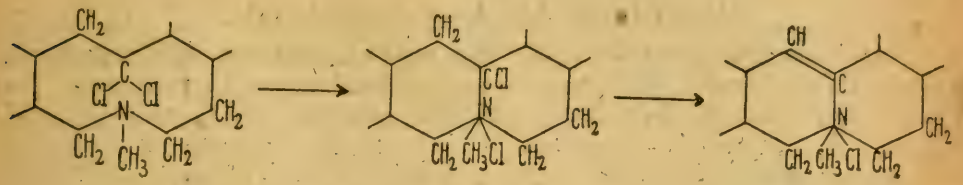
Danach bin ich vollkommen davon überzeugt, daß in den Salzen der Protopingruppe der Zehnerring nicht enthalten ist, und da weiterhin die Alkaloide in den Pflanzen in Salzform vorzuliegen pflegen, sind die letzten Bedenken gegen die angenommenen Formeln zerstreut. Der Zehnerring entsteht erst bei der Isolierung der Alkaloide.

3. Versuche zur Synthese des Allokryptopins.

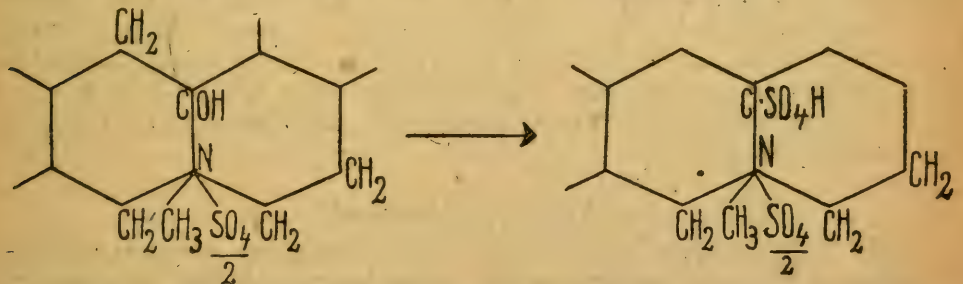
Der Ringschluß bei der Salzbildung des Allokryptopins hat eine große Aehnlichkeit mit dem Uebergange des Allokryptopins in Iso-Verbindungen unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid und konzentrierter Schwefelsäure. Im Allokryptopin selbst liegt dem Stickstoffkomplex die elektronegative (saure) Carbonylgruppe gegenüber. Tritt an ihre Stelle die sekundäre Alkoholgruppe, wie das beim Dihydro-Allokryptopin der Fall ist, so fällt die Möglichkeit der Ringbildung weg. Letzteres fällt daher aus seinen Salzlösungen durch Zusatz von Hydroxylionen sofort aus, eine Tatsache von praktischer Bedeutung, da darauf eine bequeme Trennung des

Reduktionsproduktes — Dihydro-Allokryptopin — vom unveränderten Ausgangsmaterial begründet werden kann.

Unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid werden für das Sauerstoffatom zwei Chloratome eingeführt. Die elektronegativen Eigenschaften der Gruppe werden also verstärkt und damit auch die anziehende Kraft auf den positiven Stickstoffkomplex. Die Folge ist Ringschluß unter gleichzeitiger Abspaltung von Chlorwasserstoff:



Ganz ähnlich dürfte die Reaktion unter dem Einfluß einer Lösung von konzentrierter Schwefelsäure in Eisessig verlaufen, die zur Bildung eines höchst merkwürdigen Salzes führt, das zuerst von Perkin[1]) am Kryptopin beobachtet worden ist und bei dieser Base am leichtesten erhalten werden kann. Protopin und Allokryptopin verhalten sich qualitativ zwar gleich, doch ist die Ausbeute geringer. Perkin bezeichnet das Salz als Disulfat. Es müßte aber richtiger Tetrasulfat genannt werden, wenn ihm die von Perkin angegebene Zusammensetzung zukommt. Unsere Untersuchungen führen jedoch nur zur Formel eines Trisulfates. Doch ist das ohne Einfluß auf die Auffassung der chemischen Reaktion. Diese vollzieht sich meines Erachtens derart, daß zunächst das Sulfat der Base entsteht, das eine freie Hydroxylgruppe enthält. Letztere wird alsdann durch Schwefelsäure verestert:



Die Salze der Protopingruppe gehen nun, wie wir gesehen haben, unter dem Einfluß von Hydroxylionen leicht unter Konstitutionsänderung in freie Basen über. Es war daher immerhin möglich, daß die Iso-Verbindungen unter Rückbildung des Zehnerringes in die Ausgangskörper zurückverwandelt werden könnten, daß sich also beispielsweise das Iso-Allokryptopinchlorid in Allokryptopin überführen ließe. Wäre dies möglich, so wäre damit auch die Synthese des Allokryptopins und in sinngemäßer Abänderung die der Analogen gegeben, da die Berberin-Synthese bekannt und Dihydroberberinmethochlorid mit Iso-Allokryptopinchlorid identisch

[1]) Journ. of the Chem. Soc. 109, 834 (1916).

ist. Leider sind die in dieser Richtung ausgeführten Versuche ergebnislos verlaufen. Als Iso-Allokryptopinchlorid mit Wasser allein oder nach Zusatz eines Aequivalentes Kaliumhydroxyd im Druckrohr auf 150° erhitzt wurde, entstand nur eine geringe Menge durch Aether ausschüttelbarer Körper, die nicht zur Krystallisation gebracht werden konnten.

Versuchsteil.

Darstellung des Ausgangsmaterials.

Das Ausgangsmaterial für die Gewinnung des Allokryptopins waren Rückstände, die von der fabrikmäßigen Darstellung von Chelidonin aus Chelidonium majus herrührten und mir von der Firma E. Merck-Darmstadt in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt wurden. Nach langwierigen Operationen, deren Einzelbeschreibung zu weit führen würde, und bei denen die fraktionierte Ausschüttelung die Hauptrolle spielte, wurden aus 2 kg extraktförmiger Rückstände 83 g reines, aus Essigäther umkrystallisiertes Allokryptopin vom Schmelzpunkt 159—160° und noch etwa 30 g weniger reines Präparat erhalten. Die dem γ-Homochelidonin entsprechende Form vom Schmelzpunkt 169° C. wurde in keinem Falle beobachtet. Außerdem wurden über 100 g ganz reines Protopin und etwa 35 g mit etwas Chelerythrin und Sanguinarin verunreinigtes Protopin und fast 30 g reines Homochelidonin (α-) gewonnen.

Die Trennung von Allokryptopin und Protopin machte trotz ihrer nahen Verwandtschaft keine besonderen Schwierigkeiten, da Protopin aus chlorammoniumhaltigen, verdünnten Lösungen durch Ammoniak gefällt und abgesogen werden kann, während Allokryptopin in Lösung bleibt und durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen wird. In der Regel genügt eine nochmalige Wiederholung des gleichen Verfahrens bei den einzelnen Fraktionen, um reine Präparate zu erhalten. Gegenüber dieser bereits von Selle angegebenen Methode kommen andere Möglichkeiten zur Trennung nicht in Betracht.

Iso-Allokryptopinchlorid.

Zu 5 g des fein zerriebenen Allokryptopins wurden 15 ccm Phosphoroxychlorid gefügt, wobei unter beträchtlicher Erwärmung teilweise Lösung eintrat, die beim Erhitzen zum Sieden vollständig wurde. Nachdem die Lösung noch zehn Minuten im Kochen gehalten worden war, wurden unter Eiskühlung etwa 30 ccm Wasser zugefügt. Die sich ausscheidende weiße Masse wurde nach dem Erkalten abgesaugt und aus schwach salzsäurehaltigem Wasser umgelöst. Das Salz wird so in weißen oder schwach gelblichen Nadeln erhalten, die sich selbst in kaltem Wasser ziemlich leicht lösen und beim Liegen an der Luft und im Licht oberflächlich eigentümlich blaugrau verfärben. Dieses Verhalten scheint jedoch auf eine geringe Beimengung zurückzuführen zu sein, da gelegentlich auch Präparate erhalten wurden, die selbst im Sonnenlicht rein weiß blieben. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt das Iso-Allokrypto-

pinchlorid sofort eine dunkelviolette Färbung wie das Ausgangsmaterial selbst. Das Salz schmilzt unter Zersetzung bei 200 bis 202° C.

0,3544 g verloren über Phosphorpentoxyd im Vakuum 0,0654 g = 18,5% Wasser.

Berechnet für $C_{21}H_{22}NO_4.Cl + 5\,H_2O = 18{,}8\%$.

Dihydroberberinmethosulfat und -chlorid.

40 g unreines, noch berberinhaltiges Dihydroberberinchlorhydrat, das von früheren Versuchen stammte, wurden noch einmal mit konzentrierter Natronlauge behandelt, von der dunklen Mutterlauge durch Absaugen befreit und aus salzsäurehaltigem Wasser umgelöst, wobei Oxyberberin zurückblieb. Das aus der erkalteten Lösung in goldgelben, sich im Lichte von oben her grünlich färbenden Krystallen ausgeschiedene Dihydroberberinchlorhydrat wurde in Anteilen von je 4 g in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Natriumbikarbonat alkalisiert und die lehmige Ausscheidung durch zweimaliges Schütteln mit viel Aether in Lösung gebracht. Die ätherische Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und darauf auf etwa den zehnten Teil des ursprünglichen Volumens eingeengt, wobei derbe, große, bei 160—162° C. unter Zersetzung schmelzende Krystalle von reinem Dihydroberberin in einer Ausbeute von 2,6 g herauskamen. Ein Umlösen aus Alkohol oder Azeton wurde unterlassen, da hierbei in zwei Fällen völlige Oxydation zu Berberin eintrat. Im trockenen Zustande hingegen ist das Dihydroberberin recht beständig[1]).

Je 2 g der fein zerriebenen Base wurden mit 5 ccm frisch destilliertem Dimethylsulfat, das jedoch trotzdem etwas sauer reagierte, fünf Tage lang stehen gelassen, wobei sichtlich Aufhellung der Farbe eintrat. Darauf wurde abgesaugt und mit wenig Alkohol nachgewaschen. Das auf der Nutsche verbliebene krystallinische Pulver wurde darauf mit einer zur Lösung unzureichenden Menge Alkohol kurze Zeit erwärmt und nach einigem Stehen abgesaugt. Der hierbei erhaltene goldgelbe Rückstand (0,9 g) wurde aus wenig Wasser umgelöst und stellte methylschwefelsaures Dihydroberberin dar, wie aus der Fällbarkeit mit Ammoniak und daraus geschlossen werden konnte, daß dieses Produkt in viel geringerer Menge erhalten wurde, als bei einer zweiten Darstellung statt frischen Methylsulfats die bereits neutralisierte Methylsulfatmutterlauge von der eben beschriebenen Herstellung benutzt wurde.

0,1296 g wasserfreie Substanz gab nach Liebig 0.2606 g CO_2 und 0,0614 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_4.CH_3HSO_4$
C 56,1	56,2%
H 5,4	5,1%

0,3014 g lieferten nach Carius 0.1566 g $BaSO_4 = 21{,}4\%$ SO_4.

Berechnet 21,38% SO_4.

[1]) Von Perkin (C. C. 1919, I., 851) werden meine Angaben (Arch. d. Pharm. 248, 670) bestätigt „bis auf die eine, daß sich Dihydroberberin nicht leicht, sondern nur sehr langsam an der Luft oxydiert". Obige Mitteilung erklärt den scheinbaren Widerspruch.

Die vom methylschwefelsauren Dihydroberberin abfiltrierte alkoholische Lösung wurde mit viel trockenem Aether versetzt, wobei sich ein hellzitronengelbes Pulver ausschied, das beim Umlösen aus Wasser in feinen, stark glänzenden Blättchen herauskam. Mit konzentrierter Schwefelsäure gab es nur eine blaßviolette, erst allmählich stärker werdende Farbe. Als aber dieses hellgelbe Salz fünfmal aus Wasser umgelöst wurde, war es schneeweiß und gab nun mit konzentrierter Schwefelsäure sofort eine tiefdunkelviolette Färbung, genau wie das Iso-Allokryptopinchlorid und das aus diesem zum Vergleich dargestellte Iso-Allokryptopinmethylsulfat, das mit dem Dihydroberberinmethosulfat identisch sein mußte.

Zur Darstellung des Iso-Allokryptopinmethylsulfats wurde eine Lösung von 1,5 g methylschwefelsaurem Kalium in wenig Wasser mit 3 g 30%iger Perchlorsäure versetzt, vom Kaliumperchlorat befreit und mit frisch gefälltem Silberkarbonat versetzt. Zur Hälfte der so erhaltenen Lösung von methylschwefelsaurem Silber wurde eine Lösung von 2 g krystallisiertem Iso-Allokryptopinchlorid gefügt. Die Flüssigkeit wurde nach Entfernung des Chlorsilbers mit Schwefelwasserstoff entsilbert und dann auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei perlmutterglänzende Krystallflitter herauskamen, die völlig dem Dihydroberberinmethosulfat glichen.

0.3222 g verloren über Phosphorpentoxyd 0.0420 g = 13.0% H_2O, während sich aus $C_{20}H_{19}NO_4.(CH_3)_2SO_4 + 4\,H_2O$, der auch von Perkin angegebenen Formel, 13,4% Wasser berechnen.

Der Schmelzpunkt des wasserfreien Iso-Allokryptopinmethylsulfats lag bei 195—198°, der des Dihydroberberinmethosulfats bei 197—200° (nach Perkin 202°).

Das farblose Dihydroberberinmethosulfat wurde endlich noch durch Umsetzen mit Chlorkalium in das Chlorid verwandelt, das in jeder Beziehung mit dem Iso-Allokryptopinchlorid identisch war:

0,3086 g verloren über Phosphorpentoxyd im Vakuum 0,0572 g = 18,5% Wasser.

Der Schmelzpunkt und der Mischschmelzpunkt mit Iso-Allokryptopinchlorid lag bei 199—202° C.

Es sei jedoch erwähnt, daß ein aus noch gelb gefärbtem Methosulfat gewonnenes Chlormethylat zunächst bei 221° schmolz, während Perkin 223° angibt, und mit Schwefelsäure nur eine blaßviolette Farbe lieferte. Nach einer gewissen Zeit von neuem untersucht, schmolz es bei etwa 205° und färbte es sich mit konzentrierter Schwefelsäure sofort dunkelviolett. Daß es sich hierbei um Heteromorphie handeln sollte, wäre nach den Schmelzpunkten wohl möglich. Das verschiedene Verhalten gegen Schwefelsäure spricht aber mehr dafür, daß dem gelben Präparate eine gelbe Verunreinigung beigemengt ist, die das bei Einwirkung von Schwefelsäure frei werdende Formaldehyd wegfängt. Die Perkinschen Angaben bezüglich Farbe und Schmelzpunkt bedürfen jedenfalls einer gewissen Korrektur.

Reduktion des Allokryptopins.

Nach verschiedenen Vorversuchen ist das nachstehende Verfahren das geeignetste für die Darstellung des Dihydro-Allokryptopins, das hierbei in einer Ausbeute von 75% erhalten wird.

In eine überschüssige Schwefelsäure enthaltende und auf lebhaft siedendem Wasserbade erwärmte Lösung von nicht mehr als 3 g Base in etwa 300 ccm Wasser werden in Teilbeträgen 450 g Natriumamalgam von 4—5% eingetragen, wobei durch Zugabe von Schwefelsäure die Reaktion stets stark sauer gehalten wird. Die filtrierte Lösung wird mit Ammoniak alkalisiert und nach kurzem Stehen vom ausgeschiedenen Reduktionsprodukt abgesaugt; dieses wird in ziemlich viel salzsäurehaltigem Wasser gelöst und nach Zugabe von Ammoniumchlorid mit Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wird dem gleichen Verfahren noch einmal unterworfen. Die ammoniakalischen Mutterlaugen werden auf unverändertes Allokryptopin verarbeitet. Das Reduktionsprodukt wird nochmals in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Der Aetherrückstand, aus Alkohol umgelöst, liefert rein weiße Krystalle, die bei 167—168° C. schmelzen und mit konzentrierter Schwefelsäure eine rotbraune Farbe geben. Mit Benzoylchlorid gekocht bleibt die Lösung farblos oder wird sie höchstens zitronengelb, während Allokryptopin, Kryptopin, Protopin, ebenso die Isoverbindungen und die unter dem Einfluß von Mercuriacetat entstehenden Oxyverbindungen eine intensiv rotbraune Färbung liefern[1]).

Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid.

Die Umlagerung geschah mit Phosphoroxychlorid genau wie beim Allokryptopin selbst. Aus 1 g Base wurden 0,6 g reines Chlorid der Isoverbindung erhalten. Das gleichzeitig bereitete Tetrahydroberberinmethochlorid, gewonnen durch Umsetzen des Methosulfats mit Chlorkalium, zeigte genau das gleiche Bild hinsichtlich der Ausscheidung und des Aussehens der Krystalle. Beide Salze blieben mit konzentrierter Schwefelsäure zunächst farblos und wurden nach einiger Zeit blaßgelb; mit Fröhde hellgrüne, später dunkler werdende Färbung.

Beim Trocknen im Vakuum über Phosphorpentoxyd verlor die Isodihydroverbindung 11,7%, das Berberinderivat 12,1% Wasser; für $C_{21}H_{24}NO_4Cl + 3\,H_2O$ berechnen sich 12,2%.

0,5253 g Isodihydro-Allokryptopin = 0,0613 g H_2O.
0,5986 g Berberinderivat = 0,0724 g H_2O.

Wasserfrei schmolz das erstere bei 248—250°, das letztere bei 249—251° C., beide unter starker Zersetzung.

Weiter wurden noch die Bromide verglichen. Das Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid wurde mit Silberazetat in das Azetat und darauf durch Bromwasserstoff in das Bromid verwandelt. Tetrahydroberberinmethobromid wurde aus dem Methosulfat durch Umsetzen mit Bromkalium gewonnen: wasserhelle bzw. schwach gelbliche, blättrige Krystalle von der Zusammensetzung $C_{21}H_{24}NO_4Br + \frac{3}{4}\,H_2O$.

[1]) cfr. Danckwortt, dieses Archiv 250, 626 (1912).

0,5162 g Isodihydro-Allokryptopinchlorid verloren über Phosphorpentoxyd 0,0152 g.

0,3766 g Tetrahydro-Berberinmethochlorid verloren über Phosphorpentoxyd 0,0112 g.

Gefunden 3,0 bzw. 3,0% H_2O; berechnet 3,02%.

N-Dimethylisotetrahydroberberin.

5 g Tetrahydroberberinmethosulfat wurden mit 30 ccm methylalkoholischer Kalilauge von 25% Kaliumhydroxyd nach Perkin[1]) 20 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Die Ausbeute an reiner, bei 114—115° schmelzender Des-Base betrug 2,5 g nach dem Umlösen aus Alkohol. Die aus 1,2 g Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid in derselben Weise erhaltene Des-Base sinterte bei 111° und schmolz bei 113—115°. Der nicht ganz scharfe Schmelzpunkt rührte von einem geringen Chlorgehalt. Die Ausbeute betrug 0,6 g. Die einzelnen Phasen der Darstellung boten in beiden Fällen genau dasselbe Bild. Beide Körper gaben mit konzentrierter Schwefelsäure im ersten Augenblick eine rotbraune Färbung, die dann in Zitronengelb und nach kurzer Zeit in Olivgrün überging.

Bei vorstehender Untersuchung habe ich mich der wertvollen Unterstützung des Herrn Dr. Legerlotz zu erfreuen gehabt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank abstatte.

II. Homochelidonin (α-) und seine Beziehungen zum Chelerythrin.

Die kurzen, in der vorläufigen Mitteilung[2]) gegebenen Notizen über das Homochelidonin möchte ich heute nur nach einer Richtung ergänzen. Bei meinen noch nicht veröffentlichten Arbeiten über das Chelidonin habe ich durch Oxydation der O-Acetyl-Verbindung mit Mercuriacetat einen in Chloroform leicht, in Alkohol fast unlöslichen, farblosen, nicht basischen Körper erhalten, der namentlich in saurer Lösung allmählich eine intensiv gelbrote Färbung annimmt und dann basische Eigenschaften besitzt. In seinem ganzen Verhalten erinnert dieser Körper an das von Karrer[3]) beschriebene Dihydro-Chelerythrin und sein Umwandlungsprodukt an das Chelerythrin selbst. Eine direkte Beziehung zum Chelerythrin konnte jedoch nicht vorliegen, da das Chelidonin wasserfrei die Formel $C_{20}H_{19}O_5N$ besitzt, während dem wasserfreien Chelerythrin die Formel $C_{21}H_{17}O_4N$ zukommen soll. Hingegen lag die Möglichkeit einer Beziehung des Chelerythrins zum Homochelidonin mit der Formel $C_{21}H_{23}O_5N$ vor. Vermindert man diese Formel um ein Molekül Wasser und zwei Wasserstoffatome, so kommt man zu $C_{21}H_{19}O_4N$, der Formel des Dihydro-Chelerythrins, das dann durch weitere Aboxydation von zwei Wasserstoffatomen zu $C_{21}H_{17}O_4N$, dem Chelerythrin, werden könnte. Homochelidonin und Chelerythrin enthalten zwei Methoxylgruppen, ersteres außerdem eine Dioxymethylengruppe. Für Chelerythrin ist eine solche nicht

[1]) Journ. of the Chem. Soc. 109, 950 (1916).
[2]) Dieses Archiv 257, 298 (1919).
[3]) Ber. 50, 221 (1917).

nachgewiesen, und nach den Arbeiten von Karrer sollte auch eine Methylenoxydgruppe im Chelerythrin nicht enthalten sein können, da er von den beiden nicht bestimmten Sauerstoffatomen eines als Carbonylsauerstoff bestimmt zu haben glaubt, während das letzte der Träger der basischen Eigenschaften des Chelerythrins, „das damit das erste und wohl auch einzige Alkaloid wäre, in welchem die basische Funktion nicht vom Stickstoff, sondern von einem andern Atom erfüllt würde," sein könnte. Die weiteren Ausführungen von Karrer scheinen zwar darauf hinzuweisen, daß dieses basische Sauerstoffatom mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom identisch wäre. Jedenfalls aber blieben die für die Methylenoxydgruppe erforderlichen Sauerstoffatome auch dann nicht verfügbar. Da weiterhin die Gaebelsche Probe auf Methylenoxyd von Chelerythrin nicht gegeben wird, wie ich mich selbst überzeugt habe, waren die Aussichten, Homochelidonin in Chelerythrin zu verwandeln, eigentlich sehr gering. Erst als ich beobachtete, daß die aus Chelidonin erhältliche chelerythrin-artige Verbindung, die sogar zwei Methylenoxydgruppen enthält, die Gaebelsche Reaktion ebenfalls nicht gab, wurde der entscheidende Versuch mit dem schwierig zugänglichen Material in Angriff genommen, und zwar, um dies vorauszuschicken, mit dem Erfolge, daß Dihydrochelerythrin und auch Chelerythrin selbst in guter Ausbeute erhalten wurden. Das Chelerythrin steht also in nächstem Zusammenhange mit dem Homochelidonin und die Aufgabe der Ermittlung seiner Konstitution fällt mit der für Homochelidonin und Chelidonin zusammen. Da ich nun mit mehreren Mitarbeitern seit längerer Zeit mit der Lösung dieser Aufgabe beschäftigt bin, ist wohl der Wunsch berechtigt, die Bearbeitung dieses Gebietes möge mir für einige Zeit vorbehalten bleiben.

Der chemische Mechanismus, der sich beim Uebergange von Homochelidonin in Dihydro-Chelerythrin abspielt, liegt noch nicht klar zutage. Ich kann zunächst nur die Tatsache mitteilen, daß O-Acetyl-Homochelidonin bei der Oxydation mit Mercuriacetat zwei Wasserstoffatome abgibt. Läßt man das Reaktionsprodukt, nach Abscheidung des Mercuroacetats, freiwillig verdunsten und nimmt dann mit Wasser wieder auf, so geht bis auf noch etwas gebildetes Mercuroacetat alles wieder in Lösung. Nach Entfernung des überschüssigen Mercuriacetats durch Schütteln mit Quecksilber verbleibt eine goldgelbe Lösung, die nur wenig organisch gebundenes Quecksilber enthält (im Gegensatz zum Chelidonin selbst). Auf Zusatz von Salzsäure fällt ein voluminöser, intensiv gelber Niederschlag, der fast alle Quecksilberverbindungen enthält, bisher aber nicht näher untersucht ist und nur etwa 15% der Gesamtbasen ausmacht. Das Filtrat ist nur grünlichgelb, etwa saarweinfarben, dreht die Ebene des polarisierten Lichtstrahls stark nach rechts und gibt mit Ammoniak einen reinweißen Niederschlag, der beim Schütteln leicht in Aether hineingeht. Destilliert man den Aether ab, und nimmt man den Rückstand mit wenig Chloroform auf, so

entsteht in dieser Lösung auf Zusatz von Alkohol ein krystallinischer farbloser Niederschlag, der keine basischen Eigenschaften mehr besitzt, sich in salzsäurehaltigem Wasser nicht löst, wohl aber in salzsäurehaltigem Alkohol. Wasserzusatz scheidet daraus den unveränderten Körper krystallinisch wieder ab. Es sind dies Eigenschaften, die den von Karrer für Dihydro-Chelerythrin beschriebenen durchaus entsprechen. Nur in einer Beziehung wich das Präparat von Dihydro-Chelerythrin ab. Der Schmelzpunkt lag bei 160 bis 162°, gegen 143 bis 144° C. nach Karrer. Ein nach seiner Vorschrift dargestelltes Präparat aus Chelerythrin-Merck (aus Sanguinaria canadensis) besaß den von Karrer angegebenen Schmelzpunkt. Hingegen schmolz ein Reduktionsprodukt, aus einem schön eigelben Institutspräparat dargestellt, bei 160 bis 162°. Der Mischschmelzpunkt des letzteren mit dem aus Homochelidonin gewonnenen zeigte keine Erniedrigung. Nun war das Chelerythrin-Merck nicht rein, wie schon aus der rotgelben Farbe seines Chlorides hervorging. Wahrscheinlich enthielt es noch Sanguinarin, vielleicht aber auch noch ein drittes analoges Alkaloid. Derartige Gemische sind ungemein schwer durch Krystallisation zu trennen, und die von Karrer angegebene Reinigung ist sicher nicht geeignet, eine völlige Trennung herbeizuführen. In seinem Reduktionsprodukt hat also wohl ein Gemisch vorgelegen, wie auch aus den weiteren Versuchen hervorging.

Das bei 160—162° schmelzende Reduktionsprodukt, dessen Identität mit Dihydro-Chelerythrin ziemlich sicher erwiesen ist, nahm nun beim Liegen an der Luft allmählich eine gelbe Farbe an. Wurde es nun mit salzsäurehaltigem Wasser ausgezogen, so blieb etwas unveränderter Körper ungelöst, die Hauptmenge ging mit goldgelber Farbe in Lösung und krystallisierte beim Erkalten in schön eigelben Nadeln, die von Chelerythrinchlorid nicht zu unterscheiden waren. Zur Identifizierung wurde das von Karrer beschriebene Cyanid dargestellt. Der Schmelzpunkt des Chelerythrincyanids soll nach Karrer je nach dem Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials verschieden hoch liegen. Er beschreibt ein Präparat, das bei 222 bzw. 221° C. und ein solches, das bei 248° schmilzt. Auch bei seinen andern Chelerythrin-Derivaten macht er auf den wechselnden Schmelzpunkt aufmerksam, vor allem bei den sogenannten Chelalbinen. Der Grund dürfte darin zu suchen sein, daß seine Ausgangsmaterialien verschieden zusammengesetzte Gemische gewesen sind, bald mehr, bald weniger Sanguinarin und ein noch gleich zu erwähnendes Alkaloid enthalten haben. Sonst kann es für den Schmelzpunkt der Chelalbine und des Cyanids nicht von Einfluß sein, ob von alkoholfreiem oder alkoholhaltigem Chelerythrin ausgegangen wurde.

Aus notorisch reinem ei- oder goldgelben Chelerythrinchlorid dargestelltes Chelerythrincyanid schmolz bei 258° C., ebenso das aus Homochelidonin künstlich erzeugte. Auch der Mischschmelzpunkt war der gleiche. Hingegen schmolz das Cyanid, aus dem oben erwähnten Chelerythrin-Merck dargestellt, bei 220—225°, also, wie Karrer einmal angibt; in diesem Chelerythrin konnte ich mindestens zwei Alkaloide nachweisen. Ebenso schmolz ein

aus Chelidoniumrückständen selbst dargestelltes Chelerythrincyanid, das sicher ebenfalls mindestens zwei Alkaloide enthielt, bei 220 bis 221° C. (Zersetzung). Als zweites ähnliches Alkaloid kommt zunächst nur das Sanguinarin in Frage. Um auch dessen Cyanid kennen zu lernen und eventuell eine Trennungsmethode für Chelerythrin und Sanguinarin zu finden — Sanguinarin müßte nach den Literaturangaben eine Phenolbase und demgemäß sein Cyanid in Natronlauge löslich sein —, verwandelte ich ein als Sanguinarinchlorid bezeichnetes Institutspräparat unbekannter Herkunft, das in prachtvollen, kupferroten Krystallnadeln vorlag, in das Cyanid und fand dessen Schmelzpunkt bei 237—240°. Die aus Chelidonin in analoger Weise wie aus Homochelidonin dargestellte chelerythrinähnliche Base, deren Chlorid ebenfalls kupferfarben war, gab ein Cyanid vom Schmelzpunkt 235,5—237°. Ich zweifle danach nicht daran, daß das als Sanguinarin bezeichnete Institutspräparat gar kein Sanguinarin, sondern eine bisher noch unbekannte Base ist, die zum Chelidonin in demselben Verhältnis steht wie Chelerythrin zum Homochelidonin. Der von Karrer angegebene zweite Schmelzpunkt (248°) liegt den eben genannten nicht allzufern. Ein aus unreinem, aber blutroten Sanguinarinchlorid dargestelltes Cyanid schmolz bei 220—229° C. Leider habe ich ein reines Sanguinarin zurzeit nicht zur Verfügung, um die Eigenschaften seines Cyanides in Vergleich ziehen zu können. Die Firma E. Merck-Darmstadt hat mir jedoch in dankenswertester und bereitwilligster Weise zugesagt, mich mit geeignetem Ausgangsmaterial versehen zu wollen. Ich hoffe daher, die neu aufgetauchten Fragen in einiger Zeit beantworten zu können.

Die eigentlich nur orientierenden Versuche haben jedoch jetzt schon bemerkenswerte Ergebnisse gezeitigt:

1. Das Chelerythrin enthält zwei Methoxyl- und eine Dioxymethylengruppe. Es kann daher keine Ketogruppe mehr vorhanden sein. Vielmehr sind die von Karrer als Carbonyl-Reaktionen aufgefaßten chemischen Vorgänge durchaus analog den beim Cotarnin und Berberin beobachteten. Ueber die Chelalbinverbindungen möchte ich mich nicht äußern oder doch nur dahin, daß mir die von Karrer angenommene Abspaltung einer Kette C_5H_5O sehr unwahrscheinlich ist. Auch Berberin reagiert mit Grignards Reagens, allerdings nur durch Addition. Das Chelerythrin ist in seinen Salzen eine quartäre Base, deren basische Eigenschaften auf den Stickstoff zurückzuführen sind. Mithin entfällt seine Sonderstellung in der Familie der Alkaloide. Die freie Ammoniumbase scheint nicht existenzfähig zu sein. Sie geht beim Alkalisieren der Salze sofort in eine Karbinolbase, die farblos ist, über.

2. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in der Natur ein dem Chelerythrin entsprechendes Analogon existiert, dem als Chlorid die Formel $C_{20}H_{14}O_4N.Cl$ zukommt, sich vom Sanguinarinchlorid $C_{20}H_{16}O_4N.Cl$ durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet und anscheinend bisweilen für Sanguinarinchlorid gehalten worden ist.

Zum Schluß bleibt noch eine Frage zu erörtern. Warum gibt das Chelerythrin nicht die Reaktion der Dioxymethylengruppe nach

Gaebel? Die Antwort möchte ich in einem Anhange „Die quantitative Bestimmung der Dioxymethylengruppe in Alkaloiden" geben.

III. Anhang.

Die quantitative Bestimmung der Dioxymethylengruppe in Alkaloiden.

Die so häufig in pflanzlichen Verbindungen auftretende Dioxymethylen-Gruppe $\begin{matrix}-O\\-O\end{matrix}>CH_2$ spielt auch bei den Alkaloiden eine große Rolle. Phenolhydroxyle sind entweder durch Methyl (Methoxyl) oder durch Methylen (Dioxymethylen) verätherт. Verätherungen durch andere Alkohole sind bisher nicht beobachtet worden. Unter dem Einfluß von Schwefelsäure wird die Dioxymethylengruppe unter Abspaltung von Formaldehyd verseift, dessen große Kondensationsfähigkeit bekannt ist. Tollens[1]) hat mit seinen Schülern K. Weber und Clowes diese Kondensationsfähigkeit gegenüber Phloroglucin zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Dioxymethylengruppe benutzt. Es ist daher befremdlich, daß diese Methode in der Alkaloidchemie keinen Eingang gefunden hat. Erst Gaebel[2]) hat sie zum qualitativen Nachweis empfohlen. Seine Absicht, zu prüfen, inwieweit die Methode auch für die qualitative Bestimmung anwendbar sei, ist durch seinen frühen Tod vereitelt worden. Bei der Wichtigkeit des quantitativen Nachweises — Protopin und Chelidonin z. B. enthalten zwei Dioxymethylengruppen — habe ich dann Herrn cand. pharm. Winterfeld veranlaßt, die Gaebelschen Versuche fortzusetzen.

Schon die qualitativen Nachweise von Gaebel (l. c.) lassen erkennen, daß die Verhältnisse bei den Alkaloiden nicht so einfach liegen wie bei den von Tollens und seinen Schülern untersuchten Verbindungen. Die Abscheidung des Phloroglucids erfolgt verschieden rasch und vollkommen. So wird beispielsweise Berberin durch das Reagens rot, aber klar gelöst, während das etwa ebenso viel Dioxymethylen enthaltende Bulbocapnin sofort rot und trübe wird. Beim Erhitzen im Wasserbade wird ersteres rot und trübe, letzteres wird rot und gibt einen Niederschlag. Homochelidonin verhält sich wie Bulbocapnin, während das durch sehr milde Eingriffe daraus dargestellte Chelerythrin, das also sicher die Dioxymethylengruppe noch enthält, selbst bei stundenlangem Erhitzen seine gelbe Eigenfarbe nicht verliert und klar bleibt. Erst bei Zugabe eines gleichen Volumens konzentrierter Schwefelsäure tritt beim Erhitzen Rotfärbung, aber kein Niederschlag auf. Ein unter sonst gleichen Bedingungen, aber unter Weglassung von Phloroglucin ausgeführter Versuch gab eine starke, schmutzig grünlichgelbe, flockige Ausscheidung. Ein nachträglicher Zusatz von Phloroglucin führte beim Erhitzen im Wasserbade zu einer Verminderung des Niederschlages und Aenderung seiner Farbe in Orange.

(Schluß folgt.)

---

[1]) Ann. 299, 316 (1898) und Ber. 32, 2841 (1899).
[2]) Dieses Archiv 248, 226 (1910).

Ergänzungsbuch

zum Arzneibuch für das Deutsche Reich

(Arzneimittel, welche in dem Arzneibuch für das Deutsche Reich 5. Ausgabe nicht enthalten sind.)

Vierte Ausgabe

Bearbeitet und herausgegeben von dem

Deutschen Apotheker-Verein

Preis 15,— Mark und 80 Pfennig Porto

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

:: :: :: Berlin NW 87, Levetzowstraße 16 b :: :: ::

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert Wimmer,**

Apothekenbesitzer in **Kraiburg a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis **5,— Mark** und **40 Pf.** Porto

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein

BERLIN NW 87.

Bestellen Sie sofort bei Ihrem Postamt den neuen (17.) Jahrgang der

Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie

deren Heft 2 soeben erschienen ist.

Sie bietet übersichtliche und zuverlässige Mitteilungen aus denjenigen wissenschaftlichen und technischen Gebieten, welche die pharmazeutische Praxis unmittelbar berühren. Sie berücksichtigt unter Ausschluß rein wissenschaftlicher und fachpolitischer Abhandlungen in erster Linie die neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, Vorschriften für Defektur und Rezeptur, bringt therapeutische Mitteilungen, neue Apparate, Geräte und dergleichen mit Abbildungen.

Die Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie ist daher zu einem ständigen Berater des Apothekers geworden, der sie als Nachschlagewerk für die Praxis und für seine sowie des Arztes Information über Neuerscheinungen von Arzneimitteln heute kaum noch entbehren kann. Da zudem ihr handliches Format die Aufbewahrung erleichtert, wird sie fast täglich, auch die älteren Jahrgänge, benutzt, und immer wieder zur Hand genommen.

Postabonnement: Preis 10 M. ausschließl. Bestellgeld, unter Kreuzband 15 M.,
Preis für das Ausland 24 Francs.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

Berlin NW 87.

Börsenbuchdruckerei Dentor & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 258 Heft 3

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1920.

Ausgegeben den 28. September 1920.

INHALT.

Seite

J. Gadamer, Zur Kenntnis der Chelidoniumalkaloide (Schluß) . . 165

K. H. Bauer und **K. Th. Hedinger,** Ueber Chelerythrin 167

J. Gadamer, Ueber die Kantharolsäure 171

H. Kunz-Krause, Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe der Cascarillrinden, insbesondere ihrer Mineralbestandteile und über die durch Kaliumchlorid bedingte krystallinische Veränderung des Extractum Cascarillae 183

P. Horrmann, Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins 200

E. Schmidt, Ueber das Pseudo-Thiohydantoin 226

Eingegangene Beiträge.

J. Tröger und **E. Tiebe,** Versuche zum Ausbau einer volumetrischen Methoxylbestimmung.

J. Tröger und **K. Bönicke,** Beiträge zur Erforschung der Angosturaalkaloide.

(Geschlossen den 20. IX. 1920.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie“ wird im laufenden Jahre in vier Heften erscheinen.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

Der Grund für das verschiedene Verhalten muß wohl darin gesucht werden, daß zwar in jedem Falle die Abspaltung von Formaldehyd erfolgt. Ob dieses aber vom Phloroglucin nach der Bruttogleichung $xC_6H_6O_3 + xCH_2O = xC_7H_6O_3 + xH_2O$ gebunden wird oder aber von den Alkaloiden, die ja auch kondensationsfähig sind, oder ob die Kondensation zwischen Alkaloid und Phloroglucin erfolgt, wird von dem Grade der Kondensationsfähigkeit abhängen. Beim Chelerythrin bzw. seinem Abbauprodukt scheint die zweite oder noch wahrscheinlicher dritte Möglichkeit zuzutreffen.

Tollens hat für die Bestimmung des Dioxymethylens mehrere Methoden angegeben. Eine arbeitet in salzsaurer Lösung; diese Methode versagte bei Alkaloiden vollständig. Es trat nicht die geringste Abscheidung ein, wie ja auch Tollens selbst die Unzulänglichkeit in einzelnen Fällen beobachtet hat. Er empfiehlt daher ganz allgemein, die Salzsäure durch Schwefelsäure zu ersetzen und gibt dafür zwei Vorschriften, die sich durch die Schwefelsäurekonzentration unterscheiden. Vorversuche ergaben, daß für Alkaloide nur die mit stärkerer Säure arbeitende Vorschrift in Betracht kommt.

Danach gestaltete sich die eingehaltene Versuchsanordnung folgendermaßen:

0,3 g Phloroglucin (pro analysi, diresorcinfrei, Merck) werden in einem Erlenmeyerkölbchen mit dem noch warmen Gemisch von 15 ccm Wasser und 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure aufgelöst. Die noch warme Lösung wird zu der Anschüttelung der abgewogenen Alkaloidmenge in 5 ccm Wasser hinzugegeben. Das Gemisch wird so lange geschüttelt, bis klare Lösung eintritt. Alsdann werden noch weitere 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure hinzugegeben. Das Kölbchen wird mit einem Trichter verschlossen und auf dem Drahtnetz bei kleiner Flamme erhitzt, bis die Lösung schwach siedet und sich ein Niederschlag abzuscheiden beginnt. Darauf wird noch drei Stunden im Wasserbade auf 70—80° erhitzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag auf einem Gooch-Tiegel gesammelt, mit 60 ccm Wasser nachgespült und gewaschen und endlich bei 100° vier Stunden getrocknet. Die Phlorogluciddmenge, durch 9,857 dividiert, gibt die Menge des Methylens (CH_2).

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

	Angewandt	Gefundenes Phlorogluciid	Gefunden CH_2	Berechnet für 1 CH_2	2 CH_2
	g	g	%	%	%
Narcotin	0,5015	0,1609	3,25	3,4	—
	0,5075	0,1246	2,44	—	—
	0,5054	0,1399	2,8	—	—
Chelidonin	0,4559	0,3119	6,9	3,7	7,5
	0,2017	0,1562	7,8	—	—
Protopin	0,4017	0,2634	6,6	3,9	7,9
	0,2202	0,1557	7,1	—	—
Kryptopin	0,3838	0,1595	4,7	3,8	7,6
	0,1937	0,0667	3,5	—	—
	0,4055	0,2055	5,1	—	—
	0,2134	0,1002	4,7	—	—
Corycavin	0,4136	0,2813	6,8	3,4	6,8
	0,2170	0,1693	7,8	—	—
Corycavamin ..	0,2207	0,1827	8,3	3,7	7,4
Corycavidin ...	0,2048	0,1092	5,3	3,6	7,2

Wie man sieht, weichen die erhaltenen Werte von den berechneten zum Teil sehr stark ab und sind sie auch unter sich nicht konstant. Immerhin lassen die bei Narcotin, Protopin und Kryptopin beobachteten den Schluß zu, daß in diesen Alkaloiden ein, zwei, bzw. eine Methylenoxydgruppe enthalten sind, wie ja auf andere Weise nachgewiesen worden ist. Chelidonin, Corycavin und Corycavamin würden danach zwei Methylenoxydgruppen enthalten, was auch sehr wahrscheinlich ist, und Corycavidin, das sich vom Corycavamin durch Ersatz einer Methylenoxydgruppe durch zwei Methoxylgruppen unterscheidet, nur noch eine. Der beobachtete Wert ist freilich bei letzterem gegenüber dem berechneten recht hoch, und dieser Befund war um so überraschender, als die qualitative Reaktion nach Gaebel nur sehr undeutlich ausfällt. Es wurde daher daran gedacht, daß möglicherweise Phloroglucin allein unter den angegebenen Bedingungen einen Niederschlag geben könnte. Dieser Verdacht hat sich bestätigt. Die Ausscheidung bei diesem blinden Versuch betrug 0,0924 g. Zieht man diesen Wert von dem oben bei Corycavidin gefundenen ab, so verbleiben nur 0,0168 = 0,83% Methylen, also ein Wert, der mit dem qualitativen Versuch in Uebereinstimmung steht.

Danach wurden die Versuche mit einem Teil der Alkaloide wiederholt unter Anstellung eines Parallelversuches, bei dem das Alkaloid weggelassen wurde. Nachstehend das Ergebnis:

	Angewandt	Gefundenes Phloroglucid	Blinder Versuch	Gefunden CH_2 in %		Berechnet CH_2 in % für	
	g	g	g	roh	korr.	1 CH_2	2 CH_2
Chelidonin	0,2159	0,0850	0,0012	3,99	3,93	3,7	7,5
	0,2153	0,1097	0,0074	5,05	4,8	—	—
	0,2166	0,1160	0,0087	5,4	5,0	—	—
Corycavamin .	0,2160	0,1202	0,0103	5,6	5,2	3,7	7,4
Narcotin	0,2387	0,0669	0,0239	2,8	1,8	3,4	—
Narcotin u. 0,6 Phloroglucin .	0,2223	0,1050	0,0650	4,9	1,8	—	—

In einem Falle betrug die Ausscheidung beim blinden Versuch ein Mehrfaches von der beim eigentlichen Versuch: 0,2221 g Chelidonin gaben 0,0661 g Ausscheidung gegen 0,2965 g beim blinden Versuch.

Endlich wurde untersucht, ob ein in dem Sinne ausgeführter blinder Versuch, daß das Phloroglucin weggelassen wurde, auch einen wägbaren Niederschlag gäbe. Als Beispiel wurde Narcotin gewählt. Eine Ausscheidung trat weder in der Wärme noch in der Kälte ein. Als aber die kalte Flüssigkeit mit 60 ccm Wasser verdünnt wurde, trat eine feinflockige, deutliche Abscheidung ein. Bevor man daher mit dem Auswaschen beginnt, muß die saure Lösung durch scharfes Absaugen möglichst entfernt werden.

Zusammenfassend läßt sich wohl sagen: Die quantitative Dioxymethylenbestimmung ist mit mancherlei Fehlerquellen behaftet. Es wird sich empfehlen, die Bestimmung mit wechselnden Alkaloidmengen unter jeweiliger Anstellung eines blinden Versuches

zur Ausführung zu bringen. Die erhaltenen Werte sind alsdann stets Mindestwerte, was bei der Auswertung zu berücksichtigen ist. Die starken Abweichungen nach unten sind dadurch bedingt, daß das bei der Reaktion zunächst entstehende Formaldehyd nur zum Teil mit Phloroglucin, unter Bildung eines unlöslichen Phloroglucides, reagiert, zum Teil aber mit dem Alkaloid oder gleichzeitig mit Alkaloid und Phloroglucin. Diese basischen Körper bleiben natürlich in der Säure gelöst, können aber beim Verdünnen mit Wasser teilweise ausfallen. Die bei der Prüfung der Alkaloide mit konzentrierter Schwefelsäure (Farbreaktion) häufig zu beobachtende Tatsache, daß das Reaktionsgemisch beim Anziehen von Wasser sich trübt, wie das z. B. beim Bulbocapnin der Fall ist, ist auf diese Weise zu erklären.

Ist die beschriebene Methode auch nicht einwandfrei, so ist sie doch nicht ohne Wert. Sie wird in den meisten Fällen entscheiden lassen, ob ein oder zwei Methylenoxydgruppen vorhanden sind. Ich erachte im Chelidonin, Corycavin und Corycavamin den Nachweis von zwei und im Corycavidin den Nachweis von einer Methylenoxydgruppe für erbracht.

Herrn K. Winterfeld danke ich auch an dieser Stelle für seine wertvolle Unterstützung.

Mitteilung aus dem Laboratorium für organische und pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule in Stuttgart.

Ueber Chelerythrin.

Von K. Hugo Bauer und K. Th. Hedinger[1]).

(Vorläufige Mitteilung.)

Das Chelerythrin ist das Hauptalkaloid der zur Gattung der Papaveraceen gehörenden Sanguinaria canadensis. Genauere Untersuchungen über dieses Alkaloid liegen aus früherer Zeit von König und Tietz[2]) und aus neuerer Zeit von Karrer vor[3]). Der letztere hat eine Reihe interessanter Reaktionen mit dem Chelerythrin beschrieben, auf Grund deren er zu dem Schlusse kommt, daß dasselbe das erste Alkaloid ist, in welchem die basische Funktion nicht von dem Stickstoff, sondern von einem anderen Atom erfüllt wird.

---

[1]) Die hier beschriebenen Untersuchungen wurden im Wintersemester 1914/15 ausgeführt, sie mußten, da sowohl ich wie auch mein Mitarbeiter im Frühjahr 1915 zum Heeresdienste eingezogen wurden, abgebrochen werden, sollen aber jetzt weitergeführt werden.
K. Hugo Bauer.

[2]) Dieses Archiv 231, S. 150 und 239, S. 412.

[3]) Berl. Berichte 50, S. 212 (1917).

Wir haben zur Gewinnung des Chelerythrins die Sanguinariawurzel benutzt und haben den Gesamtalkaloidgehalt derselben nach der Methode von Victor O. Homerberg und George M. Beringer[1]) ermittelt. Die Droge wird mit Kalkmilch gemischt, auf dem Wasserbade getrocknet und dann mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Aether und Benzol ausgezogen. Der Aether-Benzollösung wird das Alkaloid mit Zitronensäure entzogen und dann mit Ammoniak gefällt. Man schüttelt dann mit Benzol aus, destilliert das letztere ab, trocknet den Rückstand und wiegt. Der Gehalt an Gesamtalkaloid war bei verschiedenen Sorten von Sanguinariawurzeln verschieden. Wir haben Wurzeln untersucht, welche einen Alkaloidgehalt von 0,66%, 0,77%, 1,62 und 1,74% ergaben.

Zur Isolierung der Alkaloide haben König und Tietz die Wurzeln in etwas umständlicher Weise mit essigsaurem Alkohol ausgezogen und erhielten hierbei nach dem Abdestillieren des Alkohols ein Extrakt, das durch beigemengte Harzsubstanzen verunreinigt war. Die Entfernung dieser letzteren bereitete Schwierigkeiten. Wir haben deshalb zur Darstellung des Chelerythrins den für die Wertbestimmung angegebenen Weg benützt.

Aus den so erhaltenen Mengen Gesamtalkaloid wurde das Chelerythrin durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol gewonnen. Es bildete dann weiße, höchstens schwach violett angehauchte prismatische Blättchen vom Schmelzpunkt 207°. Rein weiß kann es erhalten werden, wenn man es aus Essigester umkrystallisiert; es ist aber dann gegen die Säure der Luft viel empfindlicher als das aus Alkohol krystallisierte Produkt. Chelerythrin löst sich leicht in Chloroform und Benzol, schwerer in Alkohol, Aether, Aceton, Methylalkohol und Essigester. Die alkoholische Lösung des reinen Alkaloids ist farblos und zeigt keine Fluoreszenz, ein weniger reines Präparat fluoresziert blauviolett. Eine 2%ige Lösung in Benzol zeigt im Halbschattenapparat nach Laurent keine Drehung des polarisierten Lichtes.

Die Verbrennung bestätigte die von König und Tietz aufgestellte Formel $C_{21}H_{17}NO_4 + C_2H_5OH$.

0,1870 g Substanz gaben 0,4810 g CO_2 und 0,0971 g H_2O.
Berechnet: C 70,22%, H 5,84%, N 3,58%.
Gefunden: C 70,02%, H 5,81%, N 3,95%.

Konzentrierte Schwefelsäure färbt das Chelerythrin orangegelb. Diese Farbe geht nachher in Braun, mit einem Stich in Grün über. Konzentrierte Salpetersäure färbt rotgelb. Erdmann's Reagens färbt zuerst braunrot, dann rosa. Mayer's Reagens gibt einen rosafarbenen Niederschlag.

Salze des Chelerythrins.

Salzsaures Chelerythrin hat König schon hergestellt und in Form von intensiv eigelb gefärbten Nadeln erhalten. Er gibt für das aus Wasser umkrystallisierte Salz einen Wassergehalt von 5 Mol. H_2O, für das aus Alkohol krystallisierte

[1]) Chem. Centralbl. 1913, II., S. 1431.

Präparat einen solchen von 4 H_2O auf Grund der Analyse an; es kommt ihm darnach die Formel $C_{21}H_{17}NO_4.HCl + 5$ bzw. 4 H_2O zu. Das Ergebnis unserer Analysen weicht von diesen Angaben ab, indem wir ein Salz erhielten, das aus Wasser mit 1 Mol. H_2O krystallisierte.

0,1294 g = 0,0707 AgCl = 9,09% Cl.
0,1948 g = 0,4464 CO_2 und 0,0850 H_2O
Gefunden: 62,5% C, 4,66% H, 9,09% Cl.
Berechnet für $C_{21}H_{17}NO_4.HCl + 1\,H_2O$: 62,75% C, 4,97% H, 8,84% Cl.

Das Salz wurde im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Karrer beschreibt ebenfalls ein Salz mit 1 Mol. H_2O, das bei fünftägigem Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd und Stangenkali wasserfrei wurde.

Jodwasserstoffsaures Chelerythrin. Dieses Salz erhielt Tietz an Stelle des erwarteten Jodmethylats, als er Chelerythrin mit Jodmethyl und Methylalkohol mehrere Stunden am Rückfluß auf dem Wasserbade kochte. Bei Wiederholung dieses Versuches gelang es uns aber nicht ein einheitliches Produkt zu erhalten. Wir stellten das jodwasserstoffsaure Salz daher durch Erwärmen des Alkaloids mit einer verdünnten wässerigen Jodwasserstoffsäure her, welche vorher durch Schütteln mit etwas Quecksilber von Jod befreit war. Es krystallisierte dann aus Wasser in dunkelroten Nadeln. Ein anderer Weg, zu diesem Salz zu gelangen, führt über das weiter unten noch beschriebene Methylosulfat, das in methylalkoholischer Lösung sich mit einer wässerigen Jodkaliumlösung zu dem jodwasserstoffsauren Salz umsetzt. Man kocht auf dem Wasserbade auf, und beim Erkalten krystallisiert das Salz als dunkelrotgelbe Nadeln aus, welche aus Wasser umkrystallisiert wurden. Beim Erhitzen auf 150—160° färbt es sich schwach braun. Die Analysen stimmen auf die Formel $C_{21}H_{17}NO_4.HJ$.

0,2168 g gaben 0,1078 g AgJ.
0,2006 g gaben 0,0996 g AgJ (nach Carius).
Berechnet für $C_{21}H_{17}NO_4.HJ$: 26,74% J.
Gefunden: I. 26,84% II. 26,88% J.

Weinsaures Chelerythrin. Chelerythrin wurde in der Hitze in einer 5%igen Weinsäurelösung gelöst und heiß filtriert. Aus der dunkelroten Lösung krystallisierte das Tartrat in bis zu ½ cm langen, zu Rosetten vereinigten Krystallen aus. Durch öfteres Umkrystallisieren wurde es gereinigt. Zur Analyse trockneten wir es im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonsistenz. Die Analyse ergab die Formel $C_{21}H_{17}NO_4.C_4H_6O_6$.

0,1676 g gaben 0,3662 g CO_2 und 0,0716 g H_2O.
Berechnet für $C_{21}H_{17}NO_4.C_4H_6O_6$: C = 60,35%, H = 4,67%.
Gefunden: C = 59,6%, H = 4,8%.

Beim Behandeln des Chelerythrins mit verdünnter Oxalsäure erhielten wir auch ein in rotgelben Nadeln krystallisierendes Oxalat.

Durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf Chelerythrin in benzolischer Lösung läßt sich ein Methylosulfat erhalten. Man löst 2 g Rohchelerythrin in 60 ccm Benzol, fügt 50 Tropfen

reines Dimethylsulfat und 20 ccm Benzol hinzu und kocht einige Stunden am Rückflußkühler. Man dampft hierauf das Benzol ab und krystallisiert den Rückstand aus Methylalkohol um. Das entstandene Produkt wird dann in Form von kurzen goldgelben Nadeln erhalten. Die Analyse bereitete Schwierigkeiten, da wegen schweren Verbrennens der stickstoff- und schwefelhaltigen Kohle zu niedrige Werte für Kohlenstoff erhalten wurden. Eine Schwefelbestimmung nach Carius gab einen Schwefelgehalt von 9,12% (0,1534 g gaben 0,1019 g $BaSO_4$ = 9,12% S). Nach dieser Analyse würde eine Formel $C_{21}H_{17}NO_4.2\ (CH_3)_2SO_4.3\ CH_3OH$ in Betracht kommen. Daß hier eine Verbindung des Chelerythrins mit Dimethylsulfat vorliegt, geht auch daraus hervor, daß durch Kochen derselben mit einer wässerigen Jodkaliumlösung dasselbe jodwasserstoffsaure Salz erhalten wurde, das auch aus dem Chelerythrin und Jodwasserstoffsäure entsteht.

Von Tietz wurde eine Methoxylbestimmung im jodwasserstoffsauren Chelerythrin ausgeführt und dabei gefunden, daß in dem Molekül des Chelerythrins zwei Methoxygruppen vorhanden sind. Wir haben nun sowohl mit dem aus seinen Salzen gefällten Alkaloid, als auch mit dem jodwasserstoffsauren und salzsauren Chelerythrin Zeisel-Bestimmungen ausgeführt. In keinem Falle konnten wir aber bei 125° eine Abspaltung von Jodmethyl beobachten, so daß nach unseren Resultaten in dem Chelerythrin keine Methoxygruppe enthalten ist.

Bei Benutzung der Methode, welche zur Bestimmung der Methylimidgruppen verwendet wird, beobachteten wir bei Anwendung des jodwasserstoffsauren Salzes eine Jodmethylabspaltung bei 145°, sie ließ nach einiger Zeit nach und hörte bei 160° ganz auf, um dann erst bei 275° wieder einzusetzen. Ganz dasselbe konnten wir auch bei Verwendung des salzsauren Salzes feststellen, nur, daß dabei die Abscheidung des Jodmethyls bei etwas höherer Temperatur, bei 165°, einsetzte; die zweite Abscheidung begann dagegen schon bei 245°.

Beim jodwasserstoffsauren Chelerythrin gaben 1,492 g Substanz 0,1224 g AgJ, welche 0,0809 g CH_3 = 5,28% entsprechen.

Beim chlorwasserstoffsauren Chelerythrin gaben 0,1634 g Substanz 0,1404 g AgJ, welche 0,0896 g CH_3 = 5,49% entsprechen.

Berechnet für 2 CH_3-Gruppen beim HJ-Salz 6,0%, gefunden 5,28%.

Berechnet für 2 CH_3-Gruppen beim HCl-Salz 7,46%, gefunden 5,46%.

Diese Resultate machen die Anwesenheit einer $>N\begin{matrix}-CH_3\\-CH_3\end{matrix}$-Gruppe im Molekül des Chelerythrins wahrscheinlich.

Bei der katalytischen Hydrierung des Chelerythrins mit Wasserstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium haben wir eine Aufnahme von zwei Atomen Wasserstoff beobachtet, das Hydrierungsprodukt aber noch nicht in reiner Form erhalten. Ob dasselbe mit dem von Karrer durch Reduktion mit Zink in salzsaurer Lösung erhaltenen Dihydrochelerythrin identisch ist, läßt sich bis jetzt noch nicht sagen.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

66. Ueber die Kantharolsäure.

(9. Mitteilung über das Kantharidin.)

Von J. Gadamer.

Wurde Kantharidin mit Bromwasserstoff-Eisessig zum Zwecke der Darstellung des Dibromids und der Hydrobromkantharsäure erhitzt und dann durch Verdunsten vom überschüssigen Eisessig und Bromwasserstoff befreit, so bestand die weitere Behandlung des Rückstandes darin, daß er mit Aether übergossen wurde. Dibromid und Hydrobromkantharsäure nebst anderen Säuren gingen in den Aether leicht hinein, während ein Rückstand verblieb, der als ein Gemisch von unverändertem Kantharidin und Kantharsäure angesprochen wurde[1]). Die Trennung dieser beiden Körper von einander wurde durch Behandeln mit heißem Wasser, das die Säure löste, bewirkt. Als dann diese „Kantharsäure", die erheblich unter 273° unter Gasentwickelung schmolz, auf reine Kantharsäure verarbeitet werden sollte, wurde sie mit absolutem Alkohol übergossen. Ein Teil löste sich sehr rasch und bestand in der Tat aus Kantharsäure, während ein beträchtlicher Teil selbst durch Kochen nicht in absolutem Alkohol in Lösung zu bringen war. Erst wurde daran gedacht, daß es sich um etwas mit in Lösung gegangenes Kantharidin handeln möge. Als sich jedoch zeigte, daß der Körper in warmem Wasser leicht löslich war, wurde klar, daß eine neue Substanz gewonnen worden war. Beim Erkalten der wässerigen Lösung und langsamen Verdunsten schied sie sich in prachtvollen, glasglänzenden Krystallen aus von etwa spitzer Rautenform, die eine erhebliche Härte besaßen. Nach mehrmaligem Umlösen lag der Schmelzpunkt, der unter Gasentwickelung eintrat, je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens bei 254—256° bis 258—260° C. Der Körper besaß die Eigenschaften einer Säure.

Weitere Mengen derselben Säure wurden auch noch aus der Aetherlösung, die zur Gewinnung der Hydrobromkantharsäure dient, erhalten[2]). Diese Aetherlösung enthielt außer letzterer ein sehr komplexes Gemisch von Säuren, dessen Aufteilung noch nicht ganz gelungen ist. Eine spätere Mitteilung soll sich damit beschäftigen. Für heute genüge der Hinweis, daß mit Hilfe der Brucinsalze aus den Mutterlaugen der Hydrobromkantharsäure auch die neue Säure in nicht unerheblichen Mengen herausgearbeitet werden konnte. Die Gesamtausbeute kann auf etwa 5% oder mehr vom angewendeten Kantharidin geschätzt werden. Es handelt sich also durchaus nicht um ein geringfügiges Nebenprodukt.

---

[1]) Dieses Archiv **252**, 651 (1914).
[2]) Ebenda **252**, 653 (1914).

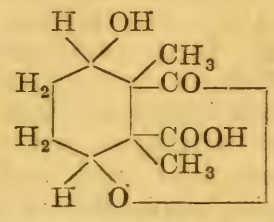
Die neue Säure soll Kantharolsäure genannt werden, da sie, wie die weitere Untersuchung lehrt, neben einer freien Carboxyl- und einer Laktongruppe noch eine freie Alkoholhydroxylgruppe enthält.

Von der Kantharsäure unterscheidet sie sich in ihrer Zusammensetzung durch einen Mehrgehalt der Elemente des Wassers.

1. 0.1296 g lieferten 0.2659 g CO_2 und 0.0766 g H_2O.
2. 0,1494 g lieferten 0,3067 g CO_2 und 0,0885 g H_2O.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_{10}H_{14}O_5$:
C	56,0	56,0	56,04
H	6,6	6,6	6,59

Da die, übrigens wasserfrei krystallisierende, Säure gegen Soda-Permanganat sehr beständig war im Gegensatz zu Kantharsäure, die dieses Reagens fast momentan entfärbt, so lag eine gesättigte Verbindung vor, für die in Rücksicht auf die mögliche Entstehung und auf die Beziehung zu Kantharsäure und Hydrobromkantharsäure die nachstehende Formel wahrscheinlich war.



Ihre Richtigkeit vorausgesetzt, mußte die Säure folgende Eigenschaften haben:

1. Sie muß eine einbasische Säure sein.
2. Sie muß eine Laktongruppe enthalten.
3. Sie muß eine freie Hydroxylgruppe enthalten und
4. Sie muß in optische Antipoden spaltbar sein.

Zu 1. Die Einwertigkeit der Säure wurde durch Titration nachgewiesen.

0,3758 g verbrauchten zur Neutralisation 3,4 ccm $^1/_2$-N.-Kalilauge. Für eine Karboxylgruppe berechnen sich 3,51 ccm. Der Minderbefund ist wohl darauf zurückzuführen, daß das entstehende Salz zur Hydrolyse neigt.

Zu 2. Zum Nachweis der Laktongruppe wurde mit einem Ueberschuß von $^1/_2$-N.-Kalilauge erst zwei, dann drei Stunden am Steigrohr auf dem Wasserbade erhitzt. Die Rücktitration mit $^1/_2$-N.-Salzsäure gab das Ergebnis, daß nach zwei Stunden 5,68 und nach drei Stunden 5,8 ccm $^1/_2$-N.-Kalilauge neutralisiert waren. Es entspricht dies 1,62 bzw. 1,65 Karboxylgruppen. Die Aufspaltung ist also eine vollkommenere als bei der Kantharsäure. Unter ähnlichen Bedingungen sind bei dieser nur etwa 1,1 Karboxylgruppen nachweisbar. Auch ist das aufgespaltene Lakton in Salzform und auch im freien Zustande viel beständiger, als sonst bei analogen Körpern beobachtet werden konnte. Als die austitrierte Lösung mit 1 ccm $^1/_{10}$-N.-Salzsäure versetzt und verschlossen stehen ge-

lassen wurde, war selbst nach 16 Stunden noch keine alkalische Reaktion aufgetreten. Wurde dann aber auf dem Wasserbade erwärmt, so trat nach wenigen Minuten Alkaleszenz auf.

Das Erhitzen mit überschüssigem Alkalihydroxyd hatte eine teilweise Zersetzung der Kantharolsäure zur Folge; denn als zwecks Wiedergewinnung der Säure die titrierte alkalische Lösung mit Kohlensäure bis zur Entfärbung des Phenolphthaleins behandelt, darauf zur Entfernung der letzteren mit Aether ausgeschüttelt und endlich nach starkem Ansäuern die Säure mit Aether ausperforiert wurde, konnte nur der größte Teil des Ausgangsmaterials unverändert wiedergewonnen werden. Ein anderer Teil war harzig geworden. Ueber den vermutlichen Einfluß des Alkalihydroxyds auf Kantharolsäure wird in einem späteren Abschnitt berichtet werden. Da sich dabei ergeben wird, daß hierbei eine ungesättigte zweibasische Säure entsteht, kann der Nachweis der Laktongruppe durch Titration nicht als unbedingt sicher angesehen werden. Dieser wird erst erbracht durch die folgenden Versuche, die den Nachweis einer freien Hydroxylgruppe erbringen sollten.

Zu 3. Dieser Nachweis wurde erst durch Erhitzen mit Phosphortrichlorid versucht, weil gehofft wurde, daß auf diesem Wege die der Hydrobrom- und Hydrojodkantharsäure entsprechende Hydrochlorkantharsäure gewonnen werden könnte. Es zeigte sich jedoch, daß Kantharolsäure bei einstündigem Erhitzen mit Phosphortrichlorid am Rückflußkühler ganz unverändert blieb. Um so leichter gelang der Nachweis durch Behandeln der Kantharolsäure mit konzentrierter Schwefelsäure.

a) Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur.

1 g fein zerriebene Kantharolsäure wurde allmählich in 10 g konzentrierter Schwefelsäure eingetragen. Es trat mäßige Erwärmung ein; auch löste sich die Kantharolsäure allmählich ganz auf. Nur einige zusammenklebende Massen beanspruchten etwas längere Zeit. Eine irgend erhebliche Verfärbung war nicht zu beobachten. Nach 24 Stunden wurde auf Eis gegossen; dabei schied sich nichts ab. Die erzielte Lösung wurde darauf mit Aether ausperforiert, der etwa 0,1 g aufnahm. Dieser ätherlösliche Teil war zum größten Teil in Wasser leicht löslich. Ein sehr geringer ungelöst gebliebener Anteil löste sich leicht in Aceton. Ob er aus einem neutralen Schwefelsäureester bestanden haben mochte, konnte bei der kleinen Menge nicht festgestellt werden. Jedenfalls war er kein Kantharidin, dessen Bildung allenfalls möglich gewesen wäre, da er nicht unzersetzt sublimierbar war. Der leicht in Wasser lösliche Anteil war zum Teil Kantharsäure, der Rest konnte nicht identifiziert werden.

Die von ätherlöslichen Bestandteilen befreite wässerige Lösung wurde sodann mit fein zerriebenem, reinem Baryumkarbonat neutralisiert, filtriert und mit Schwefelsäure genau von Baryum befreit. Die so erhaltene wässerige Lösung der reinen, neuen Säure wurde in das Brucinsalz verwandelt; zur Neutralisation waren 3 g Brucin erforderlich. Beim Eindunsten kam eine erste Krystalli-

sation in haarfeinen Nadeln heraus, die 2,65 g betrug. Die zweite (0,7 g) und dritte (0,3 g) sahen fast ebenso aus, vielleicht etwas derber. Die eingedunsteten Mutterlaugen gaben noch 0,6 g. Obwohl es danach den Anschein hatte, als ob nur ein Salz entstanden wäre, eine Aufspaltung in die Antipoden also nicht stattgefunden hätte, lehrte die nähere Untersuchung, daß dies doch, wenn auch unvollkommen, der Fall war.

Die erste Krystallisation.

1. 0,7957 g verloren über Schwefelsäure, dann bei 100° getrocknet 0,0855 g = 10,7% H_2O.

2. 0,7102 g wasserfreies Salz gaben 0,5117 g Brucin = 72.1% Brucin.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_{10}H_{14}SO_8 . 2\,C_{23}H_{26}N_2O_4 . 7\,H_2O$:
H_2O	10,7	—	10,4
Brucin	—	72,1	72,8 (wasserfrei)

Es war also eine Kantharolsäure-Aetherschwefelsäure entstanden nach der Gleichung

$$C_{10}H_{14}SO_5 + H_2SO_4 = C_{10}H_{14}SO_8 + H_2O.$$

Zum Nachweis, ob eine Aufspaltung in die Antipoden eingetreten sei, wurde 1 g des Brucinsalzes mit Ammoniak alkalisiert und viermal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die ammoniakalische Lösung wurde durch Einengen von überschüssigem Ammoniak befreit und auf 15 ccm aufgefüllt. Die Lösung lenkte im 2-dm-Rohr die Ebene des polarisierten Lichtstrahls um $-0{,}8°$ ab. Da sich nach obiger Analyse $c = 1{,}61$ berechnet (0,242 g Säure), so ist $[\alpha]_D = -24{,}9°$. Das daraus durch Eindampfen mit Salzsäure und Chlorbaryum erhaltene Verseifungsprodukt (im Sinne obiger Gleichung von rechts nach links) wurde mit Aether ausperforiert und wiederum auf 15 ccm aufgefüllt. Im 2-dm-Rohr war $\alpha = -0{,}2$. Da $c = 1{,}13$, berechnet sich daraus $[\alpha]_D = -9°$.

Durch Ausschütteln des mit Barytwasser alkalisierten Brucinsalzes mit Chloroform und Ausfällen des Barytüberschusses durch Einleiten von Kohlendioxyd wurde das Baryumsalz gewonnen. Dieses Baryumsalz ist krystallinisch und etwas schwerer in Wasser löslich als das aus „Kantharidinsulfat" gewonnene, das in einer späteren Abhandlung beschrieben werden soll.

1. 0,2932 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0,0121 g = 4,1%.

2. 0,2811 g getrockneten Salzes lieferten, mit Salzsäure wiederholt zur Trockne eingedampft, 0,1401 g $BaSO_4$. Das Filtrat war baryumfrei, ob es auch schwefelsäurefrei war, wurde leider nicht festgestellt; doch darf es als sicher angenommen werden.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_{10}H_{12}SO_8Ba + H_2O$:		
H_2O	4,1	—	4,2		
Ba	—	29,3	32,0	wasserfrei	29,5 + 2 H_2O
SO_4	—	20,5	22,3	wasserfrei	20,6 + 2 H_2O

Danach dürfte das Salz nach $C_{10}H_{12}SO_8Ba . 3\,H_2O$ zusammengesetzt sein. Von den drei Molekeln Wasser würde im Vakuum

nur 1 Mol abgegeben werden, für das sich dann 3,7% berechnen würden.

Die zweite und dritte Krystallisation wurden vereinigt und aus ihnen das Ammonsalz der Säure dargestellt.

0,9764 g mit einem Wassergehalt von 7,9% dienten als Ausgangsmaterial. Das daraus gewonnene Ammonsalz zu 15 ccm mit Wasser aufgefüllt, drehte im 2 dm-Rohr $\alpha = +1{,}0^0$. Daraus berechnet sich unter Zugrundelegung von $c = 1{,}7$ für die freie Säure $[\alpha]_D = +29{,}4^0$.

Endlich wurde versucht, aus diesem Ammonsalz die freie Säure selbst zu gewinnen. Durch Behandeln mit Barytwasser bei möglichst niedriger Temperatur wurde erst das Barytsalz dargestellt, und dieses sodann mit Schwefelsäure genau zerlegt. Die erhaltene Lösung wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Luftstrom eingedunstet und dann im Exsikkator völlig von Wasser befreit. Der Rückstand erstarrte krystallinisch.

Um Spuren von Schwefelsäure zu entfernen, wurde auf Ton abgepreßt und mit wenig Wasser umgelöst. Es verblieb beim raschen Verdunsten im Luftstrom eine krystallinische Masse, die gegen 180° C. unter heftigem Aufschäumen schmolz.

Als der Versuch noch einmal in etwas größerem Maßstabe zur Ausführung gelangte, wobei die letzten Kubikzentimeter Lösungsmittel im Exsikkator entfernt wurden, war das Ergebnis ein völlig anderes. Zwar entstand auch hier allmählich eine krystallinische Abscheidung; als aber diese auf Ton abgepreßt und aus Wasser umgelöst wurde, erwies sie sich als sehr viel schwerer löslich als beim ersten Versuch. Die Lösung war inaktiv und ließ beim Verdunsten Kantharolsäure auskrystallisieren. Es war also völlige Verseifung eingetreten. Das Resultat ist insofern nicht erstaunlich, als die Kantharolsäure-Aetherschwefelsäure als ziemlich starke Säure auf sich selbst verseifend wirken muß. Wenn dann, wie im zweiten Versuch, zum Eintrocknen viel Zeit erforderlich ist, beginnt allmählich die Verseifung, und die frei werdende Schwefelsäure beschleunigt sie mehr und mehr. Es ist daher anzunehmen, daß auch die beim ersten Versuch erhaltene Säure ein Gemisch aus Kantharolsäure und deren Aetherschwefelsäure gewesen ist. Es wurde daher auf die Reindarstellung der letzteren verzichtet.

Die Darstellung der Aetherschwefelsäure in etwas größerem Maßstabe war jedoch aus einem anderen Grunde von Interesse. Wie noch gezeigt werden wird, liefert die Kantharolsäure, in das Brucinsalz übergeführt, nur die l-Kantharolsäure. Da bei dem ersten Versuche die unvollkommen gespaltenen Aetherschwefelsäuren bei der Verseifung optisch aktive Lösungen gegeben hatten, bestand also die Möglichkeit, die d-Kantharolsäure aus der zugehörigen Aetherschwefelsäure zu gewinnen.

Es wurde zu dem Zwecke von 2,9 g Kantharolsäure ausgegangen, die mit Hilfe des Brucinsalzes aus dem Gemisch der bei der Hydrobromkantharsäure-Darstellung abfallenden Nebensäuren herausgearbeitet worden waren und daher (s. unter 4) sicher zum Teil aus l-Kantharolsäure bestanden. Die Ausbeute an den beiden antipodischen Aethersäuren war daher verschieden groß.

2,9 g Kantharolsäure, 24 Stunden mit 30 g konzentrierter Schwefelsäure behandelt und dann auf Eis gegossen, wurden mit Baryumkarbonat neutralisiert. Die abgesaugte Lösung erforderte zur Fällung des gelösten Baryums 27,8 ccm Normal-Schwefelsäure. Die so erhaltene Lösung der freien Säure wurde durch eintägiges Perforieren mit Aether von 0,06 g ätherlöslicher Säure befreit und mit Brucin neutralisiert, wozu 10 g erforderlich waren. Die erste, aus feinsten Nadeln bestehende Krystallisation, insgesamt 7 g, wurden noch zweimal umgelöst, wobei 4,4 g des reinen Salzes erhalten wurden. Auch die beim Umlösen erhaltenen Mutterlaugen bestanden fast ausschließlich aus diesem Salze — l-Kantharolsäure-Aetherschwefelsaures Brucin.

Die ursprünglichen Mutterlaugen gaben in einer zweiten Krystallisation 1,5 g und in einer dritten 2,5 g. Diese waren etwas derber und etwas leichter löslich als die erste Krystallisation. Daran schloß sich noch eine letzte Krystallisation von 2,5 g; die Gesamtausbeute betrug also 13,5 g Salz.

Diese drei letzten Krystallisationen enthielten das d-Kantharolsäure-Aetherschwefelsaure Baryum. Die Trennung von noch beigemengtem l-Salz gelang durch mehrfaches Umlösen ziemlich leicht; die Linksverbindung ist an sich schwerer löslich als die Rechtsverbindung, doch besteht sie aus feinsten Nadeln, während die Rechtsverbindung derbere, zu Drusen angeordnete, fast tafelig ausgebildete Nadeln darstellt. Man trennt daher am besten so, daß man nach dem völligen Eindunsten mit Wasser die feinen Nadeln der Linksverbindung möglichst abspült, darauf mit Wasser gelinde erwärmt, bis die noch zurückgebliebenen feinen Nadeln eben verschwunden sind und nun die Mutterlaugen abgießt. Die derben Nadeln der Rechtsverbindung wurden dann noch mehrfach umgelöst. Ausbeute an reinem Salz 1,5 g. Derbe, zum Teil tafelig ausgebildete Krystalle.

l-Kantharolsäure-Aetherschwefelsäure.

Das Brucinsalz ist nach $C_{10}H_{14}SO_8 \cdot 2\,C_{23}H_{26}N_2O_4 + 7\,H_2O$ zusammengesetzt.

0.5626 g des lufttrockenen Salzes verloren im Vakuum über Phosphorpentoxyd 0,0618 g = 10,9% H_2O; bei eintägigem Stehen in feuchter Kammer wurden 10,7% Wasser wieder aufgenommen.

0.5008 g des wasserfreien Salzes gaben 0,3610 g Brucin = 72,1%.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}SO_8 \cdot 2\,C_{23}H_{26}N_2O_4 + 7\,H_2O$:
H_2O	10,9 (10,7)	10.4
Brucin	72,1	72,8 (wasserfreies Salz).

Das Filtrat von der Brucinbestimmung, das die Säure als Ammonsalz enthält, wurde auf 15 ccm eingeengt. α_D der Lösung im 2 dm-Rohr betrug = —1,25. Da c = 0,93 auf freie Säure berechnet ist, so beträgt $[\alpha]_D = -67{,}2^0$.

d-Kantharolsäure-Aetherschwefelsäure.

Das lufttrockene Brucinsalz der Rechtssäure ist nach $C_{10}H_{14}SO_8 \cdot 2\,C_{23}H_{26}N_2O_4 + 3\,H_2O$ zusammengesetzt.

1.3574 g lufttrockenes Salz verloren im Vakuum über Phosphorpentoxyd 0.0743 g H_2O = 5.3%. Bei eintägigem Stehen in feuchter Kammer wurden 6.7% Wasser aufgenommen. Beim Stehen im Wagekasten ging der Wassergehalt nach sechs Stunden auf 5,2 und nach 24 Stunden auf 4,9% zurück.

1.2831 g wasserfreies Salz lieferten 0.9388 g = 73.2% Brucin.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}SO_8 . 2\,C_{23}H_{26}N_2O_4 + 3\,H_2O$:	$4\,H_2O$:
H_2O	5.3 (6,7; 4,9)	4,8	6,3
Brucin	73,2	72,8 (wasserfreies Salz).	

In feuchter Luft enthält daher das Salz anscheinend $4\,H_2O$, in trockener hingegen nur $3\,H_2O$.

Das Filtrat von der Brucinbestimmung, wie oben auf 15 ccm eingeengt, wies $\alpha_D = +3{,}15^0$ auf. Da sich c auf 2,32 g für die freie Säure berechnet, so ist $[\alpha]_D = +67{,}9^0$.

Bei der gänzlichen Uebereinstimmung der spezifischen Drehungsvermögen ist anzunehmen, daß völlige Spaltung in die beiden Antipoden erreicht worden ist.

Die

Verseifung der Kantharolsäure-Aetherschwefelsäuren

durch Kochen in wässeriger Lösung geht sehr langsam von statten, wie nachstehende Zahlen beweisen. Die aus obigem Brucinsalz der d-Kantharolsäure-Aetherschwefelsäure gewonnene freie Säure bei Gegenwart von Chlorbaryum am Rückflußkühler gekocht, hatte nach zwei Tagen erst 0,0911 g und nach sieben Tagen 0,2370 g $BaSO_4$ abgeschieden, während 0,278 g berechnet sind. Die Hoffnung bei dieser Verseifung, die aktiven Kantharolsäuren zu erhalten, hat sich nicht erfüllt. Als, ausgehend von 2,3 g des Brucinsalzes der Linkssäure, nach mehrtägigem Erhitzen das Verseifungsprodukt mit Aether ausperforiert wurde, wurde eine Säure erhalten, die nach der Löslichkeit in Wasser und der Krystallform (aus Wasser) unveränderte Kantharolsäure war. Die wässerige Lösung war inaktiv oder höchstens schwach linksdrehend; $[\alpha]_D$ sicher kleiner als -4^0, während die reinste, auf anderem Wege erhaltene l-Kantharolsäure $[\alpha]_D = -31{,}25^0$ aufwies.

Von der Annahme ausgehend, daß die Razemisation durch das anhaltende Kochen und beim langen Stehen der wässerigen Lösung (zwecks Krystallisation) vor sich gehe, wurde bei der Verseifung der Rechtssäure fraktioniert gekocht und die entstandene Kantharolsäure von Zeit zu Zeit ausperforiert. Das Ergebnis war jedoch nicht besser. Entsprechend den zur Verfügung stehenden geringeren Mengen konnte hier überhaupt keine optische Aktivität beobachtet werden.

Als wichtiges Ergebnis bleibt jedoch bestehen, daß aus den Aetherschwefelsäuren das Ausgangsmaterial und zwar anscheinend ohne Nebenreaktionen zurückgewonnen werden konnte.

b) Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Kantharolsäure auf dem Wasserbade.

Diese Versuche wurden unternommen, um die Beziehungen zur Kantharsäure zu ermitteln. War die Kantharolsäure so wie angenommen gebaut, so mußte beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure Kantharsäure entstehen. Dies ist in der Tat der Fall.

1. Versuch.

0,85 g Kantharolsäure wurden mit 10 g konzentrierter Schwefelsäure 24 Stunden stehen gelassen, wobei Bildung der Aetherschwefelsäure vor sich geht, und darauf ½ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei trat geringfügige Bräunung und Geruch nach schwefliger Säure auf. Nach dem Erkalten wurde in etwa 50 bis 70 g Wasser eingegossen. Beim Stehen der Lösung im Eisschrank schieden sich etwa 0,1 g Krystalle von der Form der Kantharsäure aus. Die Mutterlaugen wurden zehn Stunden mit Aether ausperforiert. Dieser nahm noch 0,4 g Säure auf. Auch diese Säure bestand aus Kantharsäure, wie der Schmelzpunkt 273° C. bewies.

Die Ausbeute blieb hinter der Theorie nicht unerheblich zurück. Das Auftreten des Geruchs nach schwefliger Säure deutete auf einen Oxydationsprozeß hin. Daß ein solcher aber höchstens in sehr untergeordnetem Grade vor sich gegangen sein konnte, bewies der

2. Versuch.

Bei diesem wurde von 1 g Kantharolsäure ausgegangen. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie das erste Mal, eine Abweichung trat nur insofern ein, als das mit Wasser verdünnte Reaktionsprodukt mit Baryumhydroxyd neutralisiert wurde. Das Filtrat vom ausgeschiedenen Baryumsulfat wurde sodann genau mit Schwefelsäure ausgefällt und jetzt erst mit Aether ausperforiert. Dieser nahm 0,5 g Säure auf, die aus reiner Kantharsäure bestanden. Die ausperforierte Lösung reagierte noch stark sauer. Sie wurde mit Brucin neutralisiert, wozu etwa 1,8 g erforderlich waren. Beim vorsichtigen Einengen krystallisierten die beiden Formen des l- und d-Kantharolsäure-Aetherschwefelsauren Brucins aus. Der Brucin-Verbrauch entspricht 0,4 g Kantharolsäure, unter Berücksichtigung der bei den Filtrationen unvermeidlichen Verluste, also hinreichend in Uebereinstimmung mit der Theorie.

Zur Charakterisierung der ausperforierbaren Säure als Kantharsäure diente außer dem Schmelzpunkte (F. 273° C.) die Spaltung mit Brucin. Die einmal durch Umlösen gereinigte erste Krystallisation bestand aus den borsäureähnlichen Blättchen und sechsseitigen Tafeln des l-kantharsauren Brucins mit 10,8% Krystallwasser (ber. für $4\,H_2O = 10{,}8\%$). In feuchter Kammer wurde das abgegebene Wasser rasch wieder vollständig aufgenommen. Die daraus abgeschiedene Säure besaß das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +86{,}8^0$ ($c = 0{,}547$, $l = 2$, $\alpha = +0{,}95^0$).

Kantharolsäure wird also durch konzentrierte Schwefelsäure in die zweibasische

Aetherschwefelsäure verwandelt, die in optische Antipoden spaltbar ist. Beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure wird entsprechend der Aethylenbildung daraus Kantharsäure erzeugt. Bei der Verseifung der Aetherschwefelsäuren wird unter gleichzeitiger Razemisation das Ausgangsmaterial, r-Kantharolsäure, zurückgebildet.

Zu 4.

Das Brucinsalz der Kantharolsäure.

0,8 g Kantharolsäure wurden mit 1,75 g Brucin (= 1 Mol) und 40 ccm Wasser durch Erwärmen in Lösung gebracht. Da sich beim Erkalten nichts ausschied, wurde auf etwa 20 ccm eingeengt, ohne daß eine Krystallisation eingetreten wäre. Eine solche kam erst zur Entwickelung beim weiteren Erwärmen. Abkühlung vermehrte die Krystallausscheidung nicht.

Die erste Krystallisation betrug 1,5 g und bestand aus ziemlich derben, harten, zu Krusten vereinigten Nadeln. Die daraus gewonnene Säure drehte ziemlich stark nach links; bei sechswöchigem Stehen der Lösung ging das Drehungsvermögen auf weniger als die Hälfte zurück. Es trat also Razemisation ein.

Auch die aus den Mutterlaugen gewonnene Säure war, wenn auch schwächer, linksdrehend.

Dieses Ergebnis war so auffällig, Bildung ausschließlich linksdrehender Säure bei inaktivem Ausgangsmaterial, daß der Versuch noch einmal in etwas größerem Maßstabe wiederholt wurde. Ausgegangen wurde von 2 g Kantharolsäure, die zum Teil mit Hilfe des Brucinsalzes aus den Nebensäuren der Hydrobromkantharsäure gewonnen worden war und deswegen schon schwach aktiv war. $[\alpha]_D$ betrug jedoch höchstens -5^0. Das daraus gewonnene Brucinsalz zeigte das oben geschilderte Verhalten. Erst beim starken Einengen krystallisierten derbe, nunmehr recht schwer lösliche Krystalle aus (4,5 g, also fast $^3/_4$ des gesamten Salzes). Als diese in der eben ausreichenden Menge kochendem Wasser gelöst wurden, schied sich beim Erkalten wiederum nichts aus, sondern auch hier erst beim Einengen auf dem Wasserbade. Es wurden so zwei Krystallisationen zu 1,6 bzw. 2,3 g erhalten. Dieses eigentümliche Verhalten deutet darauf hin, daß das entstehende Brucinsalz wasserhaltig und wasserfrei aufzutreten vermag, von denen das letztere sehr schwer in Wasser löslich ist, das erstere hingegen so leicht löslich sein dürfte, daß es nur in Lösungen besteht. Jedenfalls ist das in der Wärme auskrystallisierende Salz wasserfrei.

0,5940 g verloren beim Trocknen 0,0034 = 0,6% Wasser.

Aus den Mutterlaugen von der ersten Krystallisation wurde noch eine weitere gewonnen und außerdem Endlaugen.

Aus den einzelnen Fraktionen wurden dann durch Ausperforieren der angesäuerten Lösungen mit Aether die freien Säuren gewonnen und auf ihr optisches Verhalten untersucht.

1a) besaß das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -18{,}75$ bis 20^0 ($c = 2$; $l = 2$; $\alpha = -0{,}75$ bis $0{,}8^0$; Lösungsmittel: Wasser);

1b) $[\alpha]_D = -31{,}25^0$ unter den gleichen Bedingungen;

2) $[\alpha]_D = -13{,}75^0$, während

3) die Endlaugen etwa das Drehungsvermögen des Ausgangsmaterials aufwiesen.

Die reinste l-Säure lag also in der zweiten Krystallisation vor; sie schmolz bei 260—263° unter Zersetzung; im übrigen zeigt sich uns dasselbe Bild wie bei dem Vorversuch: Bildung ausschließlich linksdrehender Säuren.

Eine Erklärung für diese Erscheinung kann nur darin gefunden werden, daß die Kantharolsäure an sich asymmetrisch gebaut ist, während ihr durch Wasseraufnahme (Verseifung des Laktons) entstehendes Hydrat symmetrischen Bau aufweist. Dieses Lakton muß nun in wässeriger Lösung bis zum Gleichgewicht in sein Hydrat übergehen. Die l-Säure von Laktoncharakter fällt als schwer lösliches Brucinsalz in der Hitze aus. Die dadurch eintretende Störung des Gleichgewichts führt zu einer Rückbildung von r-Laktonsäure aus dem Hydrat. Die in Lösung verbleibende d-Laktonsäure wird ihrerseits inaktiv beim Uebergang in die symmetrische Hydratsäure. Es ist einleuchtend, daß auf diese Weise allmählich völlige Umwandlung der r-Laktonsäure über das symmetrische Hydrat in die l-Laktonsäure eintreten kann.

Ist diese Annahme richtig, so muß die l-Laktonsäure langsam in wässeriger Lösung, schneller beim Stehen mit überschüssigem Alkalihydroxyd wieder zur razemischen Laktonsäure führen. Daß ersteres tatsächlich der Fall ist, zeigt der Vorversuch, bei dem innerhalb sechs Wochen das ursprüngliche Drehungsvermögen auf weniger als die Hälfte herabgegangen war. Zum Nachweis der letzteren Forderung wurden die Säurelösungen von 1 a, 1 b und 2 mit zusammen 0,9 g Säure mit 5 ccm Normal-Kalilauge versetzt, während für 1 Mol 4,2 ccm berechnet sind.

Die Anfangsdrehung betrug $\alpha = -0{,}75^0$. Da sie sich aus der eingetretenen Verdünnung zu $-0{,}76^0$ berechnet, wird durch die Salzbildung das ursprüngliche Drehungsvermögen der Säure nicht beeinflußt.

Nach drei Tagen konnte eine Abnahme des Drehungsvermögens noch nicht beobachtet werden; es wurden daher nochmals 10 ccm Normal-Kalilauge zugegeben. Die eingetretene Verdünnung ließ α auf $-0{,}6$ bis $-0{,}65^0$ herabgehen.

Nach 3 Tagen war α auf $-0{,}50^0$,
„ 8 „ „ α „ $-0{,}30^0$,
„ 18 „ „ α „ $-0{,}15^0$,
„ 30 „ „ α „ praktisch $= 0^0$ gesunken.

Zugleich war die Lösung etwas gelblich geworden. Beim Ansäuern wurde jedoch die Lösung wieder ganz farblos. Darauf wurde mit Aether ausperforiert. Der Aetherauszug, aus Wasser umgelöst, ließ 0,4 g optisch inaktive Kantharolsäure wiedergewinnen; der Rest blieb ölig und war nicht zur Krystallisation zu bringen. Es

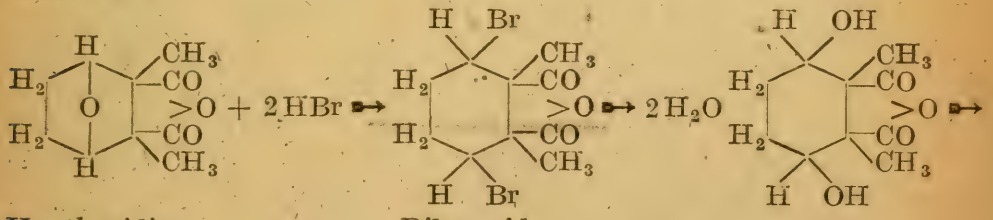
war also neben r-Kantharolsäure eine ebenfalls inaktive neue Säure entstanden. Letztere wird ausschließlich gebildet, wenn man Kantharolsäure mit Lauge auf dem Wasserbade erwärmt. Die Verfärbung ist dabei eine stärkere.

Diese amorphe Säure lieferte ein ebenfalls amorphes Calciumsalz.

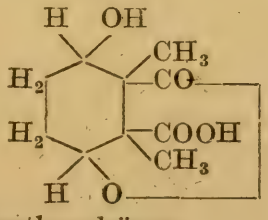
0,2867 g verloren beim Trocknen 0.0330 g = 11,5% H_2O.
0.2537 g des wasserfreien Salzes lieferten beim Glühen (Geruch wie bei der pyrogenen Zersetzung des kantharsauren Baryums) 0,0415 g CaO = 11,7% Ca.

Dieser Wert führt zu einer Säure von der Formel $(C_9H_{12}O_2)_n$, die durch Abspaltung von H_2O und CO_2 aus $C_{10}H_{14}O_4$ entstanden und unter Annahme des einfachen Molekulargewichts eine einbasische Säure sein muß. Unter Zugrundelegung der Kantharsäureformel wäre die Säure als 1.2-Dimethyldihydrobenzoesäure aufzufassen. Die physikalischen Eigenschaften sprechen aber mehr für ein Polymerisationsprodukt[1]).

Diese leichte Abspaltbarkeit von einer Karboxylgruppe unter dem Einfluß von Hydroxylionen erinnert lebhaft an die Bildung des Kantharens aus dem „Dibromid“[2]). In der Tat ist auch die Kantharolsäure von der angenommenen Formel leicht in genetische Beziehung zum „Dibromid“, neben dem es ja entsteht, zu bringen. Ersetzen wir in diesem die Bromatome durch Hydroxylgruppen, so entstände das Säureanhydrid der Hydrato-Kantharolsäure, das sich aber leicht in Kantharolsäure durch Laktonbildung umlagern muß. Es ist daher anzunehmen, daß das „Dibromid“ die Muttersubstanz der Kantharolsäure ist. Beim Erhitzen des Kantharidins mit Bromwasserstoff-Eisessig bildet sich erst das „Dibromid“, und dieses geht durch Hydrolyse in der stark sauren Lösung in Kantharolsäure über.



Kantharidin Dibromid



Kantharolsäure

Daß nicht die verbleibende Hydroxylgruppe mit der unberührten Karboxylgruppe ebenfalls unter Wasseraustritt ein Lakton bildet,

[1]) Dieses Archiv 255, 320 (1917).
[2]) Dieses Archiv 252, 652 (1914).

ist auf sterische Hinderung zurückzuführen, da die zweite theoretisch mögliche Ursache für das Ausbleiben der Laktonbildung — nämlich Transstellung — sicher nicht vorliegt. Befänden sich nämlich diese beiden Gruppen in Transstellung zueinander, so wäre nicht nur die Kantharolsäure selbst asymmetrisch gebaut, sondern auch ihr Hydrat, und es müßte dann die Kantharolsäure in zwei Antipoden spaltbar sein, während wir den Uebergang in nur eine Form, in l-Kantharolsäure, kennen gelernt haben. Der Transform werden wir außerdem an anderer Stelle begegnen.

Fassen wir die Resultate zusammen, so kann gesagt werden, daß die eingangs für die angenommene Formel aufgestellten Forderungen sämtlich erfüllt worden sind.

Die Kantharolsäure ist eine einbasische Säure, enthält eine Laktongruppe und eine freie, durch Schwefelsäure esterifizierbare Hydroxylgruppe und ist unsymmetrisch gebaut. Ihre Ueberführbarkeit in Kantharsäure beweist außerdem, daß die Konstitution der dieser Säure ähnlich sein muß. Zweifel könnten nur bezüglich der Stellung der freien Hydroxylgruppe auftreten. Die nachgewiesene Symmetrie des in wässeriger Lösung anzunehmenden Hydrates beweist aber, daß die Hydroxylgruppe nur an der angenommenen Stelle stehen kann.

Somit ist die aufgestellte Formel der Kantharolsäure bewiesen.

Arbeiten aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Dresden.

13. Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe der Cascarillrinden, insbesondere ihrer Mineralbestandteile und über die durch Kaliumchlorid bedingte krystallinische Veränderung des Extractum Cascarillae.

Als Festgruß
zum 75. Geburtstage von Ernst Schmidt.

Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. Hermann Kunz-Krause.

(In Verbindung mit Herrn stud. pharm. et chem. Franz Muth[1]).)

(Eingegangen den 13. VII. 1920.)

Wenn auch Cortex wie Extractum Cascarillae noch im D. A.-B. 5 Aufnahme gefunden haben, so gehören wohl beide Arzneimittel ebenso wie die letztmalig in der Pharm. Germanica edit. I vom Jahre 1872 erscheinende Tinctura Cascarillae bereits zu den mehr und mehr in Vergessenheit geratenen Mitteln. Als nicht unwesentlicher Grund hierfür mag zunächst wohl der Umstand in Betracht kommen, daß die jährliche Ausfuhr der Rinde von den Bahama-Inseln nach der Zusammenstellung von C. Hartwich[2]) von jeher auffällige, ihren Ursachen nach wohl noch unaufgeklärte, fast periodische Schwankungen — in dem Zeitraume von 1850—1898 zwischen 10 660 kg im Jahre 1852 und 622 858 kg im Jahre 1870 — gezeigt hat, und daß schließlich — etwa seit dem Ende des 19. Jahrhunderts (1898) die offizinelle Cascarillrinde bis zum Jahre 1906 aus dem Handel überhaupt verschwunden war[3]). Mehr noch dürfte aber der Rückgang in der arzneilichen Verwendung der Rinde und ihrer eingangs genannten Zubereitungen auf die meines Wissens letztmalig ebenfalls von C. Hartwich[4]) eingehend nachgewiesene wechselnde und dabei noch unbestimmte botanische Herkunft der Droge und auf

---

[1]) An der vorliegenden Arbeit durch die sorgfältige Ausführung der weiterhin mitgeteilten Analysen beteiligt.

[2]) Apotheker-Zeitung 1901, No. 101, S. 893; 1905, No. 36, S. 353; 1906, No. 73, S. 776.

[3]) Ebenda 1906, S. 776. Nach einer Angabe in der Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie, 2. Aufl., Bd. 3, S. 404, soll die Eluteria-Rinde erst vom Jahre 1902 ab am europäischen Markt gefehlt haben.

[4]) Ebenda 1906, S. 776.

die damit verbundene Möglichkeit der Beimengung selbst giftiger Croton-Rinden, d. h. auf die auch in ärztlichen Kreisen bekannt gewordene „artliche" Unzuverlässigkeit der Droge zurückzuführen sein. Aus den drogengeschichtlichen Untersuchungen von C. Hartwich[1]) geht hervor, daß die in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts an den europäischen Markt gekommene, von Croton Cascarilla Bennet (Clutia Cascarilla L.) abgeleitete alte Rinde, deren Stammpflanze nach der Angabe von Guibourt[2]) wegen ihrer nach Form, Geruch und Geschmack an die Weidenblätter erinnernden Blätter die Bezeichnung „Sauge du Port de la Paix" führte, etwa vom Jahre 1850 ab anscheinend völlig aus dem Markte verschwunden ist. An ihre Stelle trat von der Mitte bis zum Ausgange des vorigen Jahrhunderts — etwa in der Zeit von 1850—1898 — die noch heute im D. A.-B. 5 als offizinell aufgeführte Rinde von Croton eluteria (Linné) Bennet, die ihrerseits aber seit etwa 1898 ebenfalls vom Markte verschwunden war. An ihrer Stelle bestand während des Zeitraumes von 1898—1906 nach Hartwich[3]) „tatsächlich alles, was man als Cascarilla in die Hände bekam, aus den Rinden fremder Croton-Arten", und zwar konnte Hartwich in der während der Jahre 1901—1906 als „Cascarilla" gehandelten Droge nicht weniger als acht verschiedene Crotonrinden unterscheiden[4]). Erst im Jahre 1906 ist wieder eine Rinde an den Markt gekommen, die anatomisch der offizinellen, von Croton eluteria (Linné) Bennet abgeleiteten Rinde des D. A.-B. 5 entsprach, während für die Zeit vor dem Jahre 1898 „kein zwingender Grund (zu der Annahme) vorliegt, daß mehrere voneinander verschiedene Rinden als „Cascarilla" im Handel waren"[5]). Wohl aber ist — nach Hartwich —, wie schon erwähnt, anscheinend seit Mitte des vorigen Jahrhunderts eine von der vordem als „Cascarilla" am Markte gewesenen Droge anatomisch verschiedene Rinde in den Handel gekommen[6]).

Damit lassen sich in der Geschichte dieser Rinde drei Hauptperioden unterscheiden:

1. die das 19. Jahrhundert bis zum Jahre 1898 umfassende Periode der beiden Einheitsrinden;

2. die den Zeitraum von etwa 1898 bis 1906 umfassende Periode der Mischrinden und

3. die mit dem Jahre 1906 einsetzende Periode des Wiedererscheinens einer einheitlichen und nach den von Hartwich ermittelten anatomischen Merkmalen mit der nach dem D. A.-B. 5 zurzeit offizinellen Droge übereinstimmenden Rinde.

Inwieweit diese Sachlage inzwischen vor allem infolge der durch die mehrjährige Kriegsdauer völlig veränderten Einfuhr-

---

[1]) Ebenda 1906, S. 776.
[2]) Histoire des drogues, Bd. II, S. 364.
[3]) Apotheker-Zeitung 1906, S. 776.
[4]) Ebenda 1906, S. 777.
[5]) Ebenda 1906, S. 777.
[6]) Ebenda 1906, S. 776.

verhältnisse eine erneute Wandlung erfahren hat, müssen erst weitere Untersuchungen der künftighin an den Inlandsmarkt kommenden Rindenposten zeigen. Eine solche sorgfältige und fortlaufende Prüfung aller demnächstigen und überhaupt zukünftigen Eingänge erscheint mir aber gerade bei dieser Droge gegenwärtig sowohl mit Rücksicht auf ihre arzneiliche wie sonstige gewerbliche Verwendung zur Herstellung von Likören dringend geboten, denn schon Hartwich hat darauf hingewiesen, daß es „nicht ausgemacht ist, ob die Gattung Croton nicht giftige Rinden enthält", und daß „die Verwendung des berindeten Holzes mancher Arten als Fischgift sogar darauf schließen läßt"[1]).

Hartwichs sorgfältige, grundlegende vergleichende Untersuchungen haben nun zwar als bedingt verwertbare unterschiedliche anatomische Merkmale ergeben:

1. das Vorkommen von sklerotischen (Stein-) Zellen in der primären Rinde mancher falscher Crotonrinden gegenüber dem vollständigen Fehlen solcher in der vom D. A.-B. 5 als offizinell angenommenen Rindenart;

2. die in der echten Rinde nur 1—2 Zellen, in den falschen Rinden bis zu 4, ja 5 Zellen breiten Markstrahlen;

3. die in der echten Rinde nur etwa 20—26 μ betragende, in den falschen Rinden dagegen bis zu 35 μ erreichende Dicke der primären Fasern und

4. die bei der echten Droge über alle Rindengebiete verteilten, Phlobaphene enthaltenden braunen Zellen, die in den äußeren, zum Teil stark verbreiterten Teilen der Markstrahlen tangential gestreckt und zu längeren, tangentialen Reihen vereinigt auftreten.

Immerhin lehrt ein genauer Vergleich der Hartwich'schen Ergebnisse, daß einige von diesem Forscher untersuchte, zuversichtlich als nicht wesensgleich mit der zurzeit offizinellen Droge anzusprechende Rinden ein gewisses „Fließen" des einen oder des anderen der obigen Merkmale — insbesondere hinsichtlich des Auftretens phlobaphenführender Zellen — erkennen lassen, was ja bei der zweifellos nahen botanischen Verwandtschaft der einzelnen Rindenarten auch nicht weiter überraschen kann. So ist auch das Vorkommen von Calciumoxalat in Drusen und Einzelkrystallen als Unterscheidungsmerkmal der einzelnen Rindenarten nicht verwendbar, da beide Formen des Salzes als Zellinhalt in den echten wie unechten Rinden angetroffen werden. Wie abweichend die Befunde verschiedener Beobachter selbst aus der Zeit der Einheitsrinden wiedergegeben sind, zeigen die Beschreibungen von Henkel[2]) aus dem Jahre 1867 und von Berg[3]) aus dem Jahre 1879, also aus jenem Zeitraume, in dem zuversichtlich nur die auch gegenwärtig offizinelle Rindenart am europäischen Markte

[1]) Ebenda 1906, S. 777.

[2]) Handbuch der Pharmakognosie 1867, S. 183.

[3]) Berg-Garcke, Pharmakognosie des Pflanzen- und Tierreichs, 5. Aufl., 1879, S. 175. Vgl. auch die Abbildungen bei Oudemans, Taf. G. G. Fig. 137, und bei Berg, Anatom. Atlas, Taf. XXXVII, No. 88.

gewesen ist. Während die Beschreibung bei Henkel: „Die Markstrahlen verbreitern sich gegen die Mittelrinde, und ihre radial gestreckten Zellen enthalten teils eine braune harzige Masse, teils einen Krystall" nur im Sinne des Vorkommens von Einzelkrystallen verstanden werden kann, läßt die Beschreibung bei Berg: „Die sehr genäherten Markstrahlen, welche die(se) Innenrinde rechtwinkelig durchschneiden, bestehen aus einer Reihe quadratischer Zellen, deren jede eine morgensternförmige Krystalldruse enthält" keinen Zweifel darüber, daß es sich in dem beobachteten Vorkommen um Krystall-Verbände gehandelt hat.

Demzufolge betont auch schon Hartwich die Notwendigkeit der Mitverwendung der Prüfung des Geschmackes der Rinden als organoleptisches Unterscheidungsmerkmal, den er bei zwei falschen Rinden auffallend anis- bzw. kampferartig, bei einer anderen Rinde myristicaartig fand: „Merkmale, auf die man ja sonst wenig Wert legen soll, die aber bei einer so schwierigen Droge doch nicht außer acht gelassen werden dürfen"[1]).

Dieser Sachstand ließ die Prüfung der Frage von einer erhöhten Bedeutung erscheinen, inwieweit etwa jene pharmakognostisch-anatomischen Unterscheidungsmöglichkeiten der echten Rinde durch pharmako-physikalische bzw. pharmako-chemische Prüfungsmerkmale ergänzt und unterstützt werden könnten. Als derartige physikalisch-chemische quantitative Prüfungsmethoden sind bekanntlich gegenwärtig nur die — lediglich summarische Vergleichswerte liefernden — Verfahren der Ermittelung des sogenannten Extrakt- und des Asche-Gehaltes üblich, die bisher neben qualitativen Erkennungsreaktionen nur für eine beschränkte Zahl starkwirkender und einige sonstige Drogen — so bei Perubalsam durch die Ermittelung des Cinnameïn-Gehaltes — einen weiteren Ausbau durch die besondere Gehaltsbestimmung des, in seltenen Fällen mehrerer, den arzneilichen Wert und damit die Anwendung bedingenden organischen Inhaltsstoffe gefunden haben.

Wie ich nun vor kurzem an einem langjährig aufbewahrten Extractum Stramonii zeigen konnte, dessen ganze Masse mit Krystallen von Kaliumchlorid und Kaliumnitrat durchsetzt war, haben besonders die in den derart der Vergessenheit anheimgefallenen galenischen Zubereitungen und unter ihnen vor allem in den Extrakten zweiter Konsistenz (Extracta spissa) enthaltenen Salze und sonstigen krystallisationsfähigen mineralischen Bestandteile der Mutterdroge damit mehr als in früheren Zeiten regelmäßigeren Gebrauchs Gelegenheit und Muße, sich inmitten der übrigen Extraktmasse in oft wohl ausgebildeten Krystallformen auszuscheiden[2]). Eine ähnliche Beobachtung gelegentlich

[1]) Apotheker-Zeitung 1906, S. 777.

[2]) Vgl. die Mitteilung IX: „Ueber die Mineralbestandteile der Datura stramonium L. und ihre aus dem Extrakt abtrennbaren Verbindungsformen", Arch. der Pharm. 254 (1916), S. 510.

einer Apothekenbesichtigung wurde denn auch die unmittelbare Veranlassung zu der vorliegenden Untersuchung. In einem wohl durch jahrelanges Stehen freiwillig zur festen Masse eingetrockneten Cascarill-Extrakt (1)[1]) fanden sich farblose, glänzende Würfel mit bis zu 3 mm Seitenlänge vor, die sich bei der näheren Untersuchung als aus reinem Kaliumchlorid (KCl) bestehend ergaben[2]). Diese Beobachtung fand später an einem zweiten Cascarill-Extrakt (2)[3]) anderer Herkunft eine weitere Bestätigung. Ueber die Gehalte dieser beiden Extrakte an Chlor in Form von Kaliumchlorid bzw. an letzterem ist das nähere im Abschnitt C dieser Arbeit mitgeteilt.

Die Möglichkeit eines Uebergangs des auch in verdünntem Alkohol nur wenig löslichen Kaliumchlorids in das Extrakt erklärt sich aus dem Umstand, daß das Cascarill-Extrakt ein wässeriges Extrakt, d. h. lediglich durch wiederholtes Erschöpfen der Rinde mit heißem Wasser und Eindampfen der Auszüge herzustellen ist, und daß dementsprechend das Herstellungsverfahren die denkbar günstigsten Bedingungen für den Uebergang des gesamten Kaliumchloridgehaltes der Rinde in das Extrakt bietet. Aus dieser Beobachtung durfte somit zunächst der Schluß abgeleitet werden, daß jedenfalls die zur Herstellung jener zwei Extrakte verwendete Rindenart den durch reichlichen Gehalt an Chlorkalium ausgezeichneten Drogen und Stoffen pflanzlicher Herkunft, wie Artemisia absynthium L.[4]), Datura stramonium L. und Melassenschlempe[5]) zur Seite zu stellen war. Diese Erkenntnis erscheint aber auch noch insofern von besonderem Interesse, als in einem etwaigen, mit der botanischen Abstammung bzw. anatomischen Verschiedenheit wechselnden Chloridgehalte der einzelnen Rindenart auch eine pharmakochemische, d. h. analytische Unterscheidungsmöglichkeit gewonnen sein würde. Da nun gerade bei Rinden die wasserlöslichen Anteile ihrer Inhaltsstoffe zu einem größeren Betrage als dies bei anderen Pflanzenteilen der Fall ist, aus Mineralstoffen zu bestehen pflegen, so erhielt damit auch die weitere Frage erhöhte Bedeutung: ob und inwieweit etwa der eingangs erörterte, aus den mikroskopischen Untersuchungsergebnissen Hartwichs zu folgernde periodische Wechsel in der botanischen Herkunft der in den Jahren 1850—1906 eingeführten Rinden auch in dem Gesamtextrakt-Gehalte zum Ausdruck gekommen ist.

Zur Beantwortung beider Fragen machte sich die vorerstige Beschaffung einwandfreier, mit zweifellos echter D. A.-B. 5-Rinde (von Croton eluteria [L.] Bennet) gewonnener analytischer Vergleichswerte nötig. Denn abgesehen davon, daß eine derartige,

---

[1]) Vgl. S. 198.

[2]) Vorläufige Mitteilung im Bericht des V. Internationalen Kongresses für angewandte Chemie, Berlin 1903, Sektion VIII, Bd. IV, Seite 78.

[3]) Vgl. S. 198.

[4]) Real-Enzyklopädie der ges. Pharmazie, II. Aufl., Bd. 1, S. 35.

[5]) Ebenda Bd. 7, S. 273.

mit derselben Rinde nach den verschiedenen, nachersichtlichen Richtungen ausgeführte und damit für die hier in Betracht kommende Fragestellung allein verwertbare vergleichende Untersuchung der Cascarillrinde meines Wissens überhaupt noch nicht vorliegt, erschien es an sich und mehr noch mit Rücksicht auf den auffällig hohen Gehalt jener zwei Cascarill-Extrakte an Chlorkalium befremdlich und fast unerklärlich, daß ein so leicht und augenfällig krystallisierender Mineralbestandteil einer Rinde, wie es das Kaliumchlorid ist, zumal wenn er, wie in den vorliegenden Fällen, in so beträchtlichen Mengen auch schon in der Droge selbst enthalten gewesen sein muß, fast im gesamten Schrifttum unbemerkt geblieben ist. Weder in den älteren Werken von Henkel[1]), Berg[2]), Flückiger[3]) und Marmé[4]), noch selbst in dem von Tschirch herrührenden Artikel „Cortex Cascarillae" in der Real-Enzyklopädie der Pharmazie[5]) sind Andeutungen über den Gehalt der Droge an Kaliumchlorid zu finden. Ebenso ist auch in dem Artikel „Cortex Cascarillae" des D. A.-B. 5 weder bei der Schilderung der mikroskopischen Verhältnisse des — allerdings wegen der leichten Löslichkeit des Salzes kaum anzunehmenden — Auftretens von Chlorkalium etwa in Form von Zelleinschlüssen in irgend einem Gewebsgebiete der Rinde, noch im allgemeinen seines Vorkommens in ihr Erwähnung getan. Nur in einer von Geiger[6]) mitgeteilten und angeblich von Trommsdorff herrührenden Analyse der Cascarillrinde findet sich die Angabe, daß in der Rinde außer 1,6 v. H. ätherischem Oel, 15,1 v. H. schwach bitterem weichen Harz und 65,6 v. H. Holzfaser noch 18,7 v. H. bitterer Extraktivstoff mit Gummi „und einer Spur salzsaures Kali" enthalten sei. Eine zweite, übrigens trotz der Bezugnahme auf Duval voraussichtlich ebenfalls auf die vorerwähnte Quelle zurückzuführende Erwähnung des Vorkommens von Kaliumchlorid in der Cascarillrinde findet sich dann nur noch bei Rochleder[7]).

Die Untersuchung

A. der Rinde,
B. der mit ihr hergestellten Tinktur und
C. der Chlorgehalte der Rinde, Tinktur und der vorerwähnten beiden, mit Krystallen von Kaliumchlorid durchsetzten Extrakte hat nun zu folgenden Ergebnissen geführt:

---

[1]) Handbuch der Pharmakognosie 1867. S. 184.
[2]) Pharmakognosie des Pflanzen- und Tierreichs, 5. Aufl., 1879, Seite 175.
[3]) Lehrbuch der Pharmakognosie. 2. Aufl., 1883, S. 574.
[4]) Lehrbuch der Pharmakognosie des Pflanzen- und Tierreichs 1886, S. 133.
[5]) Zweite Auflage, Bd. 3, S. 403.
[6]) Handbuch der Pharmazie 1830, Bd. 2, S. 1509.
[7]) Phytochemie 1854, S. 43.

A. Cortex Cascarillae.

I. Wassergehalt beziehentlich Gewichtsverlust durch Trocknen bei Temperaturen über 100°:

Gewicht der Rinde	Bis zur Gewichtsbeständigkeit getrocknet		Nach zweistündigem Trocknen bei 105°	
	über Schwefelsäure in flacher Schale mit großem Ø[1]	im Wassertrockenschrank bei 98°	in Porzellanschale mit kleinem Ø	in Nickelschale mit großem Ø
vor dem Trocknen	5.4884	19.6332	20.0360	20.0264
nach	5.1446	18.3482	18.3614	18.2632
Gewichtsverlust ..	0.3438	1.2850	1.6746	1.7632
in v.-H.-Teilen ...	6,26	6,54	8,35 (!)	8,80 (!)

Die anscheinend auffällige Zunahme des Gewichtsverlustes beim Trocknen über 100° von 6,26 bzw. 6,54 v. H. auf 8,35 und selbst 8,80 v. H. erklärt sich jedoch unschwer durch das in der Droge enthaltene ätherische Oel und seine erhöhte Flüchtigkeit bei Temperaturen über 100°, dessen anscheinend mit der botanischen Abstammung der Rinde wechselnder organoleptischer Charakter — Geruch und Geschmack — ja auch bereits, wie eingangs erwähnt, von Hartwich als bei dieser schwierigen Droge nicht wohl zu entbehrendes artliches Unterscheidungsmerkmal mit herangezogen worden ist.

Da sich selbst beim Trocknen der fein gepulverten Rinde über Schwefelsäure die Flüchtigkeit des Oeles durch den Geruch beim Oeffnen des Trockengefäßes wie auch durch die eintretende Rotfärbung der Schwefelsäure bemerkbar macht, so ergibt sich hieraus in analytischer Hinsicht, wie auch für die Neuausgabe des D. A.-B., die Notwendigkeit, zur Erlangung einwandfreier Zahlenwerte die Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes der Cascarillrinde wie auch aller sonstigen, flüchtige Inhaltsstoffe enthaltenden Drogen stets nur über Schwefelsäure bzw. gebranntem Kalk vorzunehmen bzw. vornehmen zu lassen.

Nicht unerwähnt mag in diesem Zusammenhange bleiben, daß die derart von dem flüchtigen Bestandteile der Cascarillrinde verursachte Rotfärbung der Schwefelsäure auch dem in schönen glänzenden Mikroprismen krystallisierenden Cascarillin eigentümlich ist und damit auf engere genetische Beziehungen dieser beiden Inhaltsstoffe — voraussichtlich im Sinne von ätherischem Oel und Kampfer — hinweist. Inwieweit das Cascarillin nur der echten Eluteria-Rinde oder auch anderen Croton-Rinden eigentümlich ist, bedarf noch weiterer Untersuchung.

II. Wasserlösliche Rindenbestandteile (Extrakt).

22,1194 g frisch gepulverte lufttrockene Rinde mit 6,26 v. H. natürlicher Feuchtigkeit = 20,7347 g Schwefelsäure-trockene Rinde

[1]) Ø = Durchmesser der Schalen.

wurden mit 150 ccm Wasser im Soxhlet'schen Apparat auf dem Drahtnetz bis zur Farblosigkeit des abtropfenden Wassers erschöpft und der klare wässerige Auszug auf 200 ccm verdünnt:

200 ccm Extrakt sonach = { 22,1194 g lufttrockene / 20,7347 g H_2SO_4-trockene } Rinde.

Die vergleichende Extraktbestimmung durch Austrocknen von 10 bzw. 4 ccm des Auszugs im Porzellantiegel bis zum Dauergewicht und nach dem neuerdings von Eschbaum[1]) veröffentlichten Verfahren aus nur 2 ccm des Auszugs lieferte bei allenthalben 105° zweistündiger Trocknungstemperatur folgende Werte:

1. a) 2 ccm Auszug hinterließen nach Eschbaum 0,0092 g
   b) 2 ccm Auszug hinterließen nach Eschbaum 0,0088 g Extrakt.
2. 4 ccm Auszug hinterließen im Tiegel 0.0180 g Extrakt.
3. 10 ccm Auszug hinterließen im Tiegel 0.0464 g Extrakt.

200 ccm des Auszugs = 22,1194g lufttrockene bzw. 20,7347 g H_2SO_4-trockene Rinde würden somit enthalten haben:

nach					
1a.	1b.	2.	3.	im Mittel aus 1a u. b	im Gesamtmittel
0,92 g	0,88 g	0,90 g	0,928 g	0,900 g	0,906 g Extrakt.

Damit ergibt sich der Normalgehalt an wasserlöslichen Bestandteilen, d. i. der „Normal-Extraktgehalt" echter offizineller Eluteria-Rinde unter Zugrundelegung des nach Eschbaum erhaltenen Mittelwertes, der aus den von mir vor kurzem an anderer Stelle eingehend erörterten Gründen[2]) wegen der nach diesem Verfahren verwendeten geringsten Mengen der Lösung zweifellos selbst noch in jenen Fällen der Wahrheit am nächsten kommen wird, wo mit den oben beleuchteten Beeinflussungen der Ergebnisse durch leicht flüchtige Inhaltsstoffe gerechnet werden muß:

a) für lufttrockene Rinde zu 4,06 v. H.,
b) für H_2SO_4-trockene Rinde zu 4,34 v. H.

Erfreulicherweise liegen nun wenigstens für eine teilweise Beantwortung der bereits oben gestreiften Frage: ob und inwieweit etwa die von Hartwich nachgewiesene wechselnde botanische Herkunft der in den Jahren 1850—1906 an den europäischen Markt gekommenen Rinde auch in ihrem jeweiligen Gehalte an wasserlöslichen Extraktstoffen in die Erscheinung tritt, die erforderlichen Unterlagen in den im wissenschaftlichen Laboratorium der Chemischen Fabrik Helfenberg in Anlehnung an das Herstellungsverfahren des Cascarillextraktes durch Ausziehen der Rinde mit heißem Wasser ausgeführten Gehaltsbestimmungen der Rinde an wasserlöslichen Bestandteilen vor. Nach den bezüglichen Veröffentlichungen wurden derart in verschiedenen Versuchsreihen für das wässerige Trockenextrakt bei 100° folgende Werte erhalten:

---

[1]) Ber. d. d. Pharm. Ges. 28, (1918), S. 417.

[2]) Zur analytischen Kenntnis inländischer Beeren-Süßweine und der mit solchen an Stelle ausländischer Süd-Süßweine hergestellten Zubereitungen des D. A.-B. 5. Mitteilung XI der Publikationsreihe in der Apotheker-Zeitung (Apoth.-Ztg. 1920, No. 9. S. 79).

I. In den Jahren 1886—1895 als Grenzwerte aus 18 (8? s. die Anm.) Bestimmungen:

4,80—13,25 (!) v. H.[1])

Die Zahl der Bestimmungen mit 4 v. H. Extrakt-Ausbeute läßt sich leider nicht feststellen, da die Einzelergebnisse nicht aufgeführt sind. Vgl. Anm.[1]).

II. Bis zum Jahre 1897 als Grenzwerte aus 8 Bestimmungen — mit den Einzelergebnissen: 6,59; 6,61; 6,49; 6,50; 4,48; 4,64; 7,16 und 7,20 v. H. —:

4,48—7,20 v. H.[2])

III. Bis zum Jahre 1901 aus 4 Bestimmungen — mit den Einzelergebnissen: 8,75; 8,38; 8,75 und 8,35 v. H. — die Grenzwerte:

8,35—8,75 v. H.[3])

Diesen Befunden ist somit zunächst das außerordentlich interessante Ergebnis zu entnehmen, daß die im Helfenberger Laboratorium in den Jahren 1886—1901 untersuchten 20, wenn nicht 30 Rinden im Gehalte an wasserlöslichen Bestandteilen zwischen 4,48 (II) und 13,25 (I) v. H. geschwankt haben, und daß auffälligerweise im Gegensatz zu dem mikroskopischen Befunde Hartwichs[4]), wonach er in den Jahren 1901 bzw. 1905 vier verschiedene fremde Crotonrinden in der damaligen Handelsware nachweisen konnte, gerade und erst in der Zeit zwischen 1897 bis 1901 (III) eine Rinde mit einem als konstant zu bezeichnenden Gehalte an wasserlöslichen Bestandteilen in Höhe von 8—9 v. H. an den Markt gekommen ist, sofern es sich dabei nicht etwa — was nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist — noch um Einfuhren aus der Zeit vor dem Jahre 1898 gehandelt hat. Auffällig

[1]) Helfenberger Annalen, I. Dezennium 1886—1895, S. 217. Die in jener Zeit befolgte Extraktionsmethode ist in den Annalen **1893**, S. 18, beschrieben. An Einzelbestimmungen finden sich die Angaben: Annalen **1893**, S. 68: 9,05; 9,80; 9,90; 10,85 v. H.; **1894**, S. 15: **4,80** v. H.; **1895**, S. 20: 5,30; 5,90; **13,25** v. H.

Da dies sonach acht Einzelbestimmungen sind und in ihnen auch obige beiden Grenzwerte — 4,80 bzw. 13,25 v. H. — vorkommen, so beruht die Angabe im Bande I. Dezennium S. 217 — wonach jenen obigen Grenzwertangaben (4,80—13,25 v. H.) achtzehn Einzelbestimmungen zugrunde liegen sollen, möglicherweise auf einem Druckfehler, indem es nicht achtzehn, sondern „acht Bestimmungen" heißen soll, unter denen dann nur eine Bestimmung mit 4 (4,80) v. H. enthalten sein würde. H. Kunz-Krause.

[2]) Ebenda, II. Dezennium, 2. Band, 1897, S. 214. Auf S. 357 sind die Grenzwerte unter Berücksichtigung der Ergebnisse I und II, ob durch einen Druckfehler (?), zu **4,10** (statt 4,48) bis 13,25 v. H. angegeben. Allerdings finden sich Annalen 1896, S. 226, an Einzelbestimmungen aufgeführt: **4,10**—4,25; 4,75—4,95; 8,10—8,11; 8,40—8,80 und 9,55—9,60 v. H., die somit bei den obigen Grenzwertangaben (Annalen 1897, S. 214) offenbar unberücksichtigt geblieben sind. Die in jener Zeit befolgte Bestimmungsmethode ist in den Annalen **1896**, S. 338, beschrieben.

H. Kunz-Krause.

[3]) Ebenda, Annalen 1901, S. 124.

[4]) Vgl. S. 183 Anm. 2 flg.

bleibt dabei allerdings immer noch der Umstand, daß diese in den Jahren 1897—1901 augenscheinlich verarbeitete Einheitsrinde gegenüber dem oben für zweifellos echte Eluteria-Rinde gefundenen Extraktgehalte von nur etwa 4 v. H. einen um rund 100 v. H. höheren Extraktgehalt besessen hat. Inwieweit ferner die beobachteten beträchtlichen Schwankungen im Gehalte an wasserlöslichen Bestandteilen, die im Höchstfalle beinahe das Dreifache des niedrigsten Gehaltes — 13,25 : 4,48 v. H. — betragen haben, auf den verschiedenen Gehalt der einzelnen Rinden an wasserlöslichen Salzen und darunter in erster Linie an Kaliumchlorid zurückzuführen sind, läßt sich für die seinerzeit verarbeiteten Rinden heute leider nicht mehr feststellen und muß daher vorerst weiteren vergleichenden Untersuchungen vorbehalten bleiben. Jedenfalls findet sich auch an keiner der in diesem Zusammenhange angezogenen Schrifttumstellen[1]) ein Hinweis auf ein beobachtetes Vorkommen von Chlorkalium in den wässerigen Extrakten und damit in der jeweilen verarbeiteten Rinde.

III. Aschegehalt der Rinde und Bestandteile der Asche.

a) Frischgepulverte lufttrockene Rinde (mit 6,26 v. H. H_2O)	= b) Schwefelsäuretrockene Rinde	hinterließen beim Veraschen in einer	Reinasche g	Reinasche v. H.
20,0132	18,7604	Platin-Schale ...	2,2241	= zu a: 11.11 / zu b: 11,85
20,0264	18,7727	Nickel-Schale ...	2,2472	= zu a: 11.22 / zu b: 11.97
20,0360	18,7817	Porzellan-Schale .	2,2886	= zu a: 11.42 / zu b: 12.18

Lassen die vorstehenden Zahlen schon den merklichen Einfluß von Porzellanschalen gegenüber Metallgefäßen auf das Ergebnis erkennen, so muß auch, abgesehen von diesem Beeinflussungsumstand, auf die Herstellung der Reinasche durch wiederholtes Befeuchten, Abrauchen und vorsichtiges Verglühen mit geringen Mengen Ammoniumnitrat zur Zerstörung der letzten kohligen Beimengungen und damit zur Erzielung richtiger, übereinstimmender Werte die größte Sorgfalt verwendet werden. So wurden von einem Praktikanten aus 19,6332 g lufttrockener Rinde 2,7520 g ohne obige Behandlung gewonnene Rohasche erhalten, was zur Annahme eines Scheingehaltes von 14,01 v. H. Asche führen würde. Von einem anderen Praktikanten wurden derart selbst 16,67 v. H. Asche gefunden.

Die Analyse der Asche ergab:

an Kationen: $K^{\cdot}$ (nebst geringen Mengen $Na^{\cdot}$), $Ca^{\cdot\cdot}$, $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ und $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$,

an Anionen: Cl', CO_3'', SO_4'' nebst geringen Mengen SiO_3'' und PO_4'''.

---

[1]) Vgl. S. 191 Anm. 1—3.

Da der neutral reagierende wässerige Auszug der Asche neben den Flammenreaktionen des Kaliums und Natriums und starker Reaktion auf Chlor auch eine nicht minder starke Reaktion auf SO_4''-Ion gab und der wasserunlösliche Asche-Anteil in Salzsäure unter starkem Aufbrausen löslich war, sonach in der Hauptsache neben Spuren Kieselsäure aus nur säurelöslichen Carbonaten bestand, so dürfte die Zusammensetzung der Asche folgender Ionen-Verbindung entsprechen:

a) Wasserlöslich: KCl, Na_2SO_4 (neben K_2SO_4 und NaCl),
b) HCl-löslich: $CaCO_3$, $AlPO_4$, $Fe'''PO_4$,
c) HCl-unlöslich: SiO_2.

Salpetersäure war in dem wasserlöslichen Anteil der Asche nicht nachzuweisen. Der Salzsäure-Auszug der Asche gab mit Ammoniak nur eine geringe farblose Fällung von Aluminium-Ferri-Phosphat, und das ammoniakalische Filtrat war völlig farblos, so daß die Anwesenheit von Kupfer — entgegen der Angabe bei Rochleder[1]), wonach Meißner (Quelle?) in der Eluteria-Rinde Kupfer gefunden haben soll — in der untersuchten Rinde als ausgeschlossen gelten darf. Dagegen erzeugte Schwefelammonium in dem ammoniakalischen Filtrate einen wenn auch nur äußerst geringen farblosen Niederschlag, dessen Verhalten die Anwesenheit von Spuren Zink in der untersuchten Rinde zum mindesten nicht ausgeschlossen erscheinen läßt. Diese beiden Befunde dürften bei ferneren Untersuchungen von Cascarill-Rinden besondere Beachtung verdienen, da hierin möglicherweise pharmakochemische Unterscheidungsmöglichkeiten gegeben sein könnten.

Ueber den Chlorgehalt der Asche der untersuchten Rinde ist im Abschnitt C dieser Arbeit berichtet.

B. Tinctura Cascarillae.

Die zu den folgenden Bestimmungen verwendete Tinktur war bzw. wurde aus der untersuchten Rinde nach dem vom Deutschen Apotheker-Vereine herausgegebenen Ergänzungsbuch zum D. A.-B.[2]) aus 1 Teil Rinde und 5 Teilen 70 v. H. starkem Weingeist hergestellt.

I. Das spezifische Gewicht

der verwendeten Tinktur betrug:

D_{15}^0: 1. 0,9122; 2. 0,9126. Im Mittel: 0,9124.

II. Der Extrakt-Gehalt

der Tinktur wurde wie bei dem wässerigen Auszug der Rinde zur Gewinnung von Vergleichswerten einerseits durch Austrocknen von 50 bzw. 5 ccm Tinktur im Porzellantiegel und andererseits nach dem Eschbaum'schen Verfahren bei allenthalben 105° bestimmt.

---

[1]) Phytochemie S. 43.

[2]) 1. Ausgabe 1891, S. 261; 2. Ausgabe 1897, S. 302; 3. Ausgabe 1906, S. 357; 4. Ausgabe 1916, S. 385.

1. 2 ccm Tinktur hinterließen nach Eschbaum:
   a) 0,0542 g = 2,71 g in 100 ccm = 2,97 G. v. H.[1]) Trockenextrakt.
   b) 0,0550 g = 2,75 g in 100 ccm = 3,01 G. v. H. Trockenextrakt.
2. 5 ccm Tinktur hinterließen im Tiegel nach zweistündigem Trocknen bei 105°: 0,1456 g = 2,91 g in 100 ccm = 3,19 G. v. H. Trockenextrakt.
3. 50 ccm Tinktur hinterließen im Tiegel bei gleicher Behandlung: 1,7456 g = 3,50 g in 100 ccm = 3,83 (!) G. v. H. Trockenextrakt.

Eine im Verlauf des Eindampfens entstandene starke Oberflächendecke hatte offenbar auch hier aus den von mir vor kurzem an anderer Stelle des näheren erörterten physikalischen Gründen[2]) die restlose Austrocknung verhindert und würde im Falle der rechnerischen Zugrundelegung des derart erhaltenen Wertes von 3,83 G. v. H. gegenüber dem zuversichtlich richtigen Extrakt-Gehalte von rund 3 G. v. H. einen Mehrgehalt an Extrakt von 27,6 v. H. des Normalgehaltes vorgetäuscht haben!

50 g = 54,8 ccm Tinktur, in einer gläsernen Krystallisierschale mit senkrechten Wandungen eingedunstet und vergleichsweise nur über gebranntem Kalk bis zur Gewichtsgleichheit getrocknet, hinterließen nur

1,8388 g = 3,6776 G. v. H. Trocken-Extrakt;

eine Beobachtung, die zeigt, daß für die bei Verwendung größerer Flüssigkeitsmengen unvollständige Austrocknung des Extraktrückstandes in erster Linie das zu schnelle Eindampfen infolge der damit verbundenen Bildung einer für die letzten Reste Wasserdampf undurchlässigen Oberflächenhaut verantwortlich zu machen ist.

III. Asche-Gehalt der Tinktur.

1. 5 ccm Tinktur hinterließen 0,0097 g = 0,1940 g in 100 ccm = 0,213 v. H. Reinasche.
2. 50 ccm Tinktur hinterließen 0,0984 g = 0,1968 g in 100 ccm = 0,216 v. H. Reinasche.

C. Chlor-Bestimmungen.

Die in den beiden oben erwähnten Cascarill-Extrakten beobachteten freiwilligen Ausscheidungen von Kaliumchlorid gestatteten zunächst nur einen allgemeinen Schluß auf das auffällige Vorkommen reichlicher Mengen dieses Salzes in gewissen Rindenarten der Gattung Croton, da möglicherweise zur Herstellung jener Extrakte eine von der Eluteria-Rinde verschiedene Rindenart verwendet worden sein konnte. Demgegenüber durfte für die Rinde von Croton eluteria (L.) Bennet im besonderen die Anwesenheit nicht unbeträchtlicher Mengen wasserlöslicher Chloride durch die qualitative Aschenanalyse der zu der vorliegenden Untersuchung verwendeten, nach den eingangs erörterten anatomischen Merkmalen echten D. A.-B. 5-Rinde als erwiesen gelten. Damit

---

[1]) G. v. H. = Gramme in 100 g Tinktur.
[2]) Vgl. Anm. 2 auf S. 190.

erscheint aber das zweifellos übernormale Vorkommen löslicher Chloride in den Rinden gewisser mittelamerikanischer Croton-Arten auch in der bereits eingangs angedeuteten Richtung als möglicherweise verwertbares analytisches Unterscheidungsmerkmal besonders im Falle etwaigen Fehlens in der einen oder der anderen Rindenart oder wesentlicher artlicher Gehaltsunterschiede nicht ohne praktische Bedeutung. Wenn auch für die nachstehenden diesbezüglichen Untersuchungen nur erst der Charakter vergleichend-orientierender Vorversuche in Anspruch genommen werden kann, so dürften die Ergebnisse als materialbeschaffende Vorarbeiten doch nicht ohne einiges Interesse sein.

Die Bestimmungen wurden nach der Volhard'schen Restmethode mit $^1/_{10}$-N.-Silbernitrat und Rhodanammonium — bei der Untersuchung der wässerigen Rindenauszüge nach dem weiterhin des näheren beschriebenen besonderen Arbeitsgange — ausgeführt[1]).

Titer: 10 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$ = 9,6 ccm $^1/_{10}$-N.-$CNS.NH_4$.

I. Der Chlor-Gehalt der Rindenasche und der Rinde.

Die Lösung von 2,1736 g Reinasche = 19,5643 g lufttrockene bzw. 18,3426 g H_2SO_4-trockene Rinde[2]) in verdünnter Salpetersäure wurde mit Wasser auf 200 ccm verdünnt.

3 ccm dieser Lösung = 0,0326 g Reinasche (= 0,2934 g lufttrockene bzw. 0,2751 g H_2SO_4-trockene Rinde) erforderten 0,4 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$ (= 0,00142 Cl) zur Ausfällung des Chlors, wonach sich der Gesamt-Chlorgehalt der Rindenasche zu 4,36 v. H. ergibt. Unter Zugrundelegung eines Aschegehaltes von 11,11 v. H. der lufttrockenen Rinde bzw. von 11,85 v. H. der H_2SO_4-trockenen Rinde berechnet sich somit der

Gesamt-Chlorgehalt der Rinde selbst
zu 0,48 v. H. der lufttrockenen Rinde
bzw. zu 0,516 v. H. der H_2SO_4-trockenen Rinde.

Dem damit einwandfrei zu 4,36 v. H. ermittelten tatsächlichen Gehalte der Reinasche an Chlor gegenüber erschien nun weiterhin noch die Prüfung der Frage nicht ohne Bedeutung, ob — was anscheinend ohne weiteres anzunehmen war — das Chlor restlos in Form wasserlöslicher Verbindungen oder etwa zum Teil in wasserunlöslichen Bindungsformen in der Asche enthalten ist. Die wie oben[3]) bereits mitgeteilt, aus 19,6332 g lufttrockene Rinde erhaltenen 2,7520 g = 14,01 v. H. Rohasche wurden hierzu mit heißem Wasser erschöpfend ausgelaugt. 100 ccm des auf 1000 ccm verdünnten Auszugs (= 0,27520 g Rohasche) hinterließen nach dem Eindampfen und Trocknen bei

---

[1]) Den folgenden Berechnungen sind überall die vom D. A.-B. 5, S. 577, angenommenen Atomgewichtszahlen zugrunde gelegt.
H. Kunz-Krause.

[2]) Auf 6,26 v. H. Feuchtigkeit und 11,11 bzw. 11,85 v. H. Aschegehalt berechnet. Vgl. S. 189 und S. 192.

[3]) S. 192.

105° bis zum Dauergewicht 0,0400 g wasserlösliche Aschenanteile in Form eines rein weißen, krystallinischen Rückstandes. Der Litergehalt des Auszugs und damit auch der Gesamtgehalt der ausgelaugten 2,7520 g Asche an wasserlöslichen Bestandteilen betrug somit 0,4000 g = 14,53 v. H. der Asche. Während der aus Würfeln und Dendriden bestehende Rückstand in konzentrierter Lösung deutlich alkalische Reaktion zeigte, reagierte der nicht eingeengte Auszug sowohl gegen Lackmus wie gegen Phenolphthalein und Methylorange neutral. Die Chlorbestimmung konnte daher in diesem Falle mit Silbernitrat und Kaliumchromat als Indikator durchgeführt werden.

50 ccm des wässerigen Auszuges erforderten derart in zwei Versuchen übereinstimmend 2,55 ccm $AgNO_3$ (1 ccm $AgNO_3$ = 0,0010 g Cl) = 0,00255 Cl. In 1000 ccm des Auszugs = 2,7520 g Rohasche = 19,6332 g lufttrockene Rinde waren somit 0,05100 g Cl enthalten, was einem Cl-Gehalt der Asche von nur 1,8531 v. H. und einem Cl-Gehalt der lufttrockenen Rinde von nur 0,2597 v. H. gegenüber den ermittelten tatsächlichen Werten von 4,36 bzw. 0,48 v. H. entsprochen haben würde.

Bei einem zweiten Versuche, bei dem 3,1698 g Rohasche mit heißem Wasser zu 200 ccm Lösung ausgelaugt wurden, erforderten 10 ccm dieses Auszugs (= 0,1585 g Rohasche) nach der Volhard'schen Methode 1,75 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$ = 3,92 v. H. Cl der Rohasche.

Wenn nun auch diese beobachteten Minderwerte zum Teil auf Rechnung einer adsorptiven Zurückhaltung der an sich löslichen Chloride durch die wasserunlöslichen Aschenbestandteile zu setzen sein werden, so dürfte doch auch die Möglichkeit der Anwesenheit wasserunlöslicher basischer Chloride in den Pflanzenaschen nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sein: eine Frage, der in mehrfacher Hinsicht ein hinreichendes Interesse innewohnen dürfte, um die Anregung ihrer systematischen Nachprüfung von verschiedenen Seiten gerechtfertigt erscheinen zu lassen.

II. Der Chlorgehalt des wässerigen Rinden-Auszugs.

Der nach A, II[1]) hergestellte wässerige Auszug der Rinde (22,1194 g lufttrockene bzw. 20,7347 g H_2SO_4-trockene Rinde = 200 ccm Auszug) war naturgemäß durch die — bekanntlich in allen pflanzlichen Drogenauszügen die Hauptmenge und den indifferenten Ballast bildenden — mit in Lösung gegangenen verschiedenartigen „Extraktivstoffe" tief dunkel gefärbt, und schien deshalb, wie auch wegen der voraussichtlich störenden Reduktionswirkung jener organischen Begleitstoffe auf das Silbernitrat, die unmittelbare maßanalytische Chlorbestimmung nach Volhard zunächst kaum durchführbar. Die erfahrungsgemäße Anwendbarkeit der Methode auf die durch ähnliche Verhältnisse der Mitanwesenheit organischer Begleitstoffe gekennzeichnete Bestimmung

[1]) S. 189.

der Chloride im Harn nach Zerstörung jener färbenden und sonst störenden Harnbestandteile durch Kaliumpermanganat bestimmte mich, der Prüfung einer etwaigen Uebertragungsmöglichkeit dieses Verfahrens auf den vorliegenden besonderen Fall und bei etwaigem befriedigenden Ergebnis auf die Bestimmung des Chlors in pflanzlichen galenischen Zubereitungen überhaupt näher zu treten.

Das Verfahren erwies sich zunächst für den vorliegenden Fall als durchaus brauchbar.

25 ccm des obigen wässerigen Auszugs (= 2,7649 g lufttrockene Rinde) wurden nach Zugabe von 9,6 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$ und 2 ccm Ferriammoniumsulfatlösung mit Salpetersäure stark angesäuert und tropfenweise mit konzentrierter Kaliumpermanganatlösung (1 : 30) versetzt. Schon auf Zugabe weniger Tropfen Permanganat und nach kurzer Einwirkung tritt dabei Aufhellung und Entfärbung des Auszugs bis zu einem gelblichen Farbenton ein, so daß die Titration ohne Schwierigkeit zu Ende geführt werden kann.

Die Ausfällung des Chlors aus 25 ccm des Auszugs (= 2,7649 g lufttrockene Rinde) erforderte 3,55 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$ = 0,0126 g Cl.

Unter der Voraussetzung, daß das gesamte Chlor in Form wasserlöslicher Verbindungen in der Rinde enthalten ist, würde sich hiernach ihr Chlorgehalt:

auf lufttrockene Rinde berechnet, zu 0,46 v. H.
auf H_2SO_4-trockene Rinde berechnet, zu 0,48 v. H.

ergeben, was weiterhin einem Gehalte von 0,96 bzw. 1,01 v. H. Kaliumchlorid entsprechen würde.

Obige Rinden-Chlorwerte stimmen somit befriedigend mit den nach C, I[1]) aus dem Chlorgehalte der Rindenasche zu 0,48 bzw. 0,51 v. H. Cl berechneten Werten überein.

Wenn auch das vorbeschriebene, meines Wissens in der gedachten Richtung bisher noch nicht empfohlene analytische Verfahren nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen auf chlorophyllhaltige Pflanzenextrakte wegen der schwierigen Zerstörbarkeit des Chlorophylls und seiner Spaltprodukte im allgemeinen unmittelbar nicht anwendbar zu sein scheint, so dürfte dies dagegen wohl bei den Rinden-Extrakten und nach geeigneter Vorbereitung auch für alle Tinkturen, ja unter dieser Voraussetzung selbst auch für die chlorophyllhaltigen Extrakte der Fall sein und damit dieser neuen Methode der maßanalytischen Bestimmung von Chloriden in Drogenauszügen wegen ihrer zum mindesten bedingt allgemeinen Anwendbarkeit auch ein weiteres Interesse für die einschlägige analytische Praxis — u. a. der Phytochemie, Arzneimittelprüfung und Nahrungsmittelchemie — nicht abzusprechen sein.

III. Der Chlor-Gehalt der Tinctura Cascarillae.

Der Verdunstungsrückstand von 12,5 ccm = 11,40 g der für die unter B[2]) beschriebenen Bestimmungen verwendeten Cascarilltinktur

[1]) S. 195.
[2]) S. 193.

erforderte — in wässeriger Lösung durch Permanganat entfärbt — nach dem unter C, II[1]) beschriebenen Verfahren zur Ausfällung des Chlors 3.0 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$ = 0,01065 g Cl.

Somit enthielt die fragliche Tinktur

in 100 ccm: 0,0852 g = 0,0852 M. v. H. Cl;
in 100 g: 0,0934 g = 0,0934 G. v. H. Cl.

IV. Der Chlor-Gehalt der zwei untersuchten Extracta Cascarillae.

Wie bei dem wässerigen Rindenauszuge und der wässerigen Lösung des Verdunstungsrückstandes der Cascarilltinktur ließ sich auch bei den folgenden Versuchen in den wässerigen Lösungen der beiden Cascarill-Extrakte nach ihrer Entfärbung durch Permanganat die Chlorbestimmung nach der Volhard'schen Restmethode glatt durchführen.

A. 86.685 g des mit Würfeln von Kaliumchlorid (KCl) durchsetzten, völlig eingetrockneten Cascarillextraktes (2)[2]) wurden mit Wasser zu 1000 ccm gelöst. 10 ccm dieser Lösung (= 0.86685 g Extrakt) erforderten zur Ausfällung des Chlors 10.4 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$, entsprechend 0.03692 g = 4,26 v. H. Cl = 8,95 v. H. KCl.

B. 20 5264 g des S. 187 an erster Stelle beschriebenen, noch reichlicher mit schön ausgebildeten Würfeln von Kaliumchlorid (KCl) durchsetzten und völlig erhärteten Cascarill-Extraktes (1)[3]) wurden mit Wasser zu 500 ccm gelöst. 10 ccm dieser Lösung (= 0.4105 g Extrakt) erforderten zur Ausfällung des Chlors 8.25 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$, entsprechend 0.0293 g = 7,14 v. H. Cl = 15.01 v. H. KCl!

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

I. Die nach dem D. A.-B. 5 offizinelle Cascarillrinde von Croton eluteria (L.) Bennet enthält

a) gegen 6,26 v. H. natürliche Feuchtigkeit;
b) gegen 4,06 (bzw. 4,34) v. H. wasserlösliche Bestandteile (Extrakt);
c) gegen 11,11 (bzw. 11,85) v. H. Reinasche.

II. Die Cascarill-Reinasche enthält

a) an Kationen: $K^{\cdot}$ (nebst geringen Mengen Na), $Ca^{\cdot\cdot}$, $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ und $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$
b) an Anionen: Cl', CO_3'', SO_4'' nebst geringen Mengen SiO_3'' und PO_4''',

und zwar in Form folgender Verbindungen:

1. wasserlöslich: KCl, Na_2SO_4 (neben K_2SO_4 und NaCl);
2. HCl-löslich: $CaCO_3$, $AlPO_4$, $Fe^{\cdot\cdot\cdot}PO_4$;
3. HCl-unlöslich: SiO_2.

Salpetersäure und Kupfer konnten in der untersuchten Rinde nicht nachgewiesen werden; dagegen ist das Vorkommen von Zink in der echten Eluteria-Rinde nicht ausgeschlossen.

---

[1]) S. 196.
[2]) Vgl. S. 187.
[3]) Vgl. S. 187.

III. Die Tinctura Cascarillae besitzt das spezifische Gewicht D_{15} : 0,9124 und
enthält rund 3,0 G. v. H. Trockenextrakt
sowie gegen 0,21 M. v. H. Reinasche.

IV. Der Chlor-Gehalt (Cl) beträgt
a) für die Rindenasche: 4,36 v. H.
b) für die lufttrockene Rinde: 0,48 v. H.
für die H_2SO_4-trockene Rinde: 0,516 v. H.
c) für die Tinctura Cascarillae: 0,085 M. v. H.

In der Rinde ist das Chlor restlos in Form wasserlöslicher Verbindungen (KCl) enthalten, während in der Rindenasche die teilweise Anwesenheit wasserunlöslicher, basischer Chloride nicht ausgeschlossen ist.

V. In dem wässerigen Auszuge der Cascarill-Rinde wie auch anderer Rinden und sonstiger, insbesondere chlorophyllfreier Drogen ist die Chlorbestimmung nach Zerstörung der färbenden Beimengungen durch Kaliumpermanganat nach dem bei der Chlorbestimmung im Harn üblichen Verfahren auf dem Wege der Volhard'schen Restmethode durchführbar.

VI. In dem Extractum Cascarillae kann der Chlor-Gehalt infolge von Wasserverlust durch Austrocknung
auf 4,26 v. H. Cl = 8,95 v. H. KCl, ja selbst
auf 7,14 v. H. Cl = 15,01 v. H. KCl steigen.

Die Rinde von Croton eluteria (L.) Bennet kann damit als ein typischer Vertreter einer besonderen pharmakochemischen Drogengruppe: der „Chlorid-Drogen", angesprochen werden, gegenüber der Mischgruppe der durch den gleichzeitigen hohen Gehalt an Alkalichlorid (KCl) und Alkalinitrat (KNO_3) ausgezeichneten „Chloro-Nitrat-Drogen" mit Datura stramonium L. als typischem Vertreter und der Gruppe der Kaliumnitrat (KNO_3) speichernden Nitrat-Drogen, wie sie in Hyoscyamus niger L. in die Erscheinung treten.

Mitteilung
aus der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Instituts
der Universität Kiel.

Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins.

Von Paul Horrmann[1]).

9. Ueber den Abbau des Pikrotoxinins mit Ozon.

Von Hans Prillwitz.

(Eingegangen den 17. VII. 1920.)

Die beiden Spaltprodukte des Pikrotoxins, das Pikrotoxinin $C_{15}H_{16}O_6$ und das Pikrotin $C_{15}H_{18}O_7$, unterscheiden sich durch 1 Molekül Wasser, zeigen aber in vieler Beziehung analoge Eigenschaften. Beide sind Dilaktone und lassen sich durch Alkalien zu den entsprechenden zweibasischen Säuren aufspalten.

So zerlegte Horrmann[2]) in Gemeinschaft mit Seydel das Pikrotin mit methylalkoholischem Kali in zwei verschiedene Säuren, von denen die eine, die β-Pikrotinsäure, kurz nach dem Auflösen des Bitterstoffes als Kaliumsalz $C_{15}H_{19}O_8K$ ausfiel, während das zweite Reaktionsprodukt, ein neutraler Körper, der Methylester der α-Pikrotinsäure $C_{16}H_{22}O_8$, in den alkoholischen Mutterlaugen blieb. Aus diesem Ester konnte durch längeres Kochen mit wässerigen Alkalien die freie Säure $C_{15}H_{20}O_8$ neben einem neutralen Körper $C_{15}H_{18}O_7$, dem Pikrotin-Lakton, gewonnen werden.

Ganz ähnlich verlief dieselbe Reaktion bei dem Pikrotoxinin[3]). Es entstanden zwei Produkte, von denen das neutrale, der Methylester der Pikrotoxinsäure $C_{16}H_{20}O_7$, an Menge vorherrschte. Das zweite Produkt, eine einbasische Säure der Formel $C_{16}H_{22}O_8$, war aufzufassen als ein Halbester einer zweibasischen Säure, der Pikrotoxinindikarbonsäure $C_{15}H_{20}O_8$.

Während die α-Pikrotinsäure und die Pikrotoxinsäure in vieler Beziehung große Aehnlichkeit aufwiesen, traf das auch für die beiden anderen Körper zu. Die β-Pikrotinsäure[4]) wurde durch überschüssige Alkalien in die um 1 Mol. Wasser reichere Pikrotindikarbonsäure $C_{15}H_{22}O_9$ übergeführt; diese stellte das Analogon zu der Pikrotoxinindikarbonsäure dar. Beide konnten auch aus Pikrotin und Pikrotoxinin direkt erhalten werden.

---

[1]) Die voraufgehenden Arbeiten sind veröffentlicht: Ber. d. d. chem. Ges. 43, 1903 (1910); Ber. d. d. chem. Ges. 45, 2090 (1912); Ber. d. d. chem. Ges. 45, 3080 (1912); Ber. d. d. chem. Ges. 45, 3434 (1912); Ber. d. d. chem. Ges. 46, 2793 (1913); Ann. der Chemie 411, 273 (1916); Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1554 (1916); Ber. d. d. chem. Ges. 49, 2107 (1916).

[2]) Paul Horrmann und K. Seydel, Ber. d. d. chem. Ges. 45, 3080 (1912).

[3]) Annalen der Chemie 411, 305 (1916).

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, 3434 (1912).

Ebenso wie das Verhalten des Pikrotoxinins und Pikrotins gegen Alkalien eine weitgehende Analogie zeigt, so verläuft auch die Einwirkung von verdünnten Mineralsäuren auf beide Körper in derselben Weise. Sie nehmen bei längerem Kochen mit denselben 1 Mol. Wasser[1]) auf und werden dadurch in einbasische Säuren, das Pikrotoxinin in die Pikrotoxinsäure $C_{15}H_{18}O_7$, das Pikrotin in die α-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ übergeführt[2]). Die beiden Säuren unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung durch 1 Mol. Wasser. Spaltet man dieses aus der α-Pikrotinsäure durch Erhitzen derselben über ihren Schmelzpunkt ab, so erhält man neben der Pikrotoxinsäure das Pikrotinlakton $C_{15}H_{18}O_7$ nach der Gleichung

$$\underset{\text{α-Pikrotinsäure}}{C_{15}H_{20}O_8} - H_2O \rightarrowtail \underset{\text{Pikrotoxinsäure}}{C_{15}H_{18}O_7} + \underset{\text{Pikrotinlakton}}{C_{15}H_{18}O_7}$$

Man gelangt also bei dieser Reaktion durch die Wasserabspaltung von einem Derivat des Pikrotins, der α-Pikrotinsäure, zu einem Abkömmling des Pikrotoxinins, der Pikrotoxinsäure.

Die Pikrotoxinsäure ist eine ungesättigte Verbindung, das Pikrotinlakton dagegen ein γ-Lakton, was aus seiner schweren Aufspaltbarkeit durch ätzende Alkalien und seiner leichten Rückbildung aus der aufgespaltenen Säure hervorgeht[3]). Auf Grund des geschilderten Reaktionsverlaufes hat Horrmann[4]) die Vermutung ausgesprochen, daß die α-Pikrotinsäure eine β-Oxysäure ist, da diese Klasse von Säuren beim Erhitzen über den Zersetzungspunkt Wasser abgeben und α-β- und β-γ-ungesättigte Säuren liefern können, von denen die letzteren durch Isomerisation in γ-Laktone übergehen können.

Entsprach die Vermutung von Horrmann den Tatsachen, so mußte das Pikrotinlakton aus der gebildeten β-γ-ungesättigten Säure entstanden sein, während die Pikrotoxinsäure die doppelte Bindung in α-β-Stellung zum Carboxyl haben mußte.

Diese Ansicht wurde jedoch durch die Arbeiten von Horrmann und Wächter nicht bestätigt. Es konnte mit Sicherheit bewiesen werden[5]), daß die doppelte Bindung endständig in Form einer Vinylgruppe vorhanden war. Da ferner der bei der Spaltung entstehende Körper eine Ketonsäure war, so mußte das der Methylengruppe benachbarte Kohlenstoffatom entweder ringförmig gebunden oder durch zwei aromatische bzw. aliphatische Reste substituiert sein.

Der Vorgang verlief in folgender Weise[5]):

$$\underset{\text{Pikrotoxinsäure}}{C_{15}H_{18}O_7} + O_3 \rightarrowtail \underset{\text{Pikrotoxinonsäure}}{C_{14}H_{16}O_8} + \underset{\text{Ameisensäure}}{HCOOH}$$

$$CH_2 = C{<}R(C_{12}H_{15}O_5).COOH + O_3 \rightarrowtail OC{<}R(C_{12}H_{15}O_5)COOH + HCOOH.$$

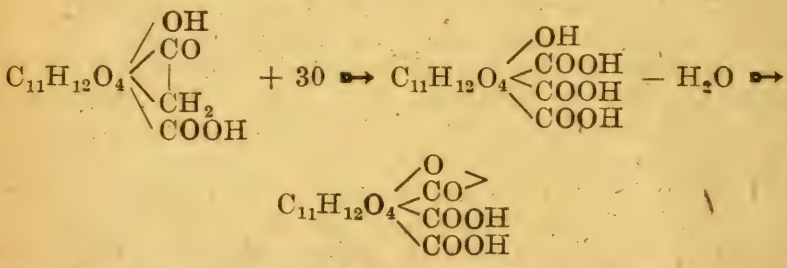
---

[1]) Annalen der Chemie 411, 301 (1916).
[2]) Annalen der Chemie 411, 298 (1916).
[3]) Annalen der Chemie 411, 299 (1916).
[4]) Annalen der Chemie 411, 286 (1916).
[5]) Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1554 (1916).

Es bestand zwar noch die Möglichkeit, daß eine der Substituenten des doppelt gebundenen Kohlenstoffatoms, das Carboxyl, der andere der Rest $C_{12}H_{15}O_5$ ist, und der Pikrotoxinsäure dennoch die Formel einer α-β-ungesättigten Säure zukommen könnte. Die bei der Ozonspaltung erhaltene Pikrotoxinonsäure $C_{14}H_{16}O_8$ hätte demnach eine α-Ketonsäure sein müssen.

$$C_{12}H_{15}O_5.\underset{\ddot{C}H_2}{C}.COOH \rightarrowtail C_{12}H_{15}O_5.CO.COOH.$$

Gegen diese Annahme sprach jedoch der Verlauf der Oxydation der Pikrotoxinonsäure mit Salpetersäure[1]). Es wurde dabei eine zweibasische Säure $C_{14}H_{14}O_{10}$ erhalten. Die Oxydation greift bei der Carbonylgruppe ein, indem zwei Atome Sauerstoff aufgenommen, zwei Atome Wasserstoff herausoxydiert werden. Die Zahl der Kohlenstoffatome bleibt dieselbe. Dies widerspricht vollkommen der zuletzt erörterten Annahme. Vielmehr ergibt sich zwanglos die Erklärung, daß das Carbonyl in der Pikrotoxinonsäure ringförmig gebunden ist. Der Ring wird unter Aufnahme von drei Atomen Sauerstoff gesprengt, und es entsteht eine dreibasische Säure, die unter Wasserabspaltung mit einem der im Rest noch vorhandenen Hydroxyle eine zweibasische Laktonsäure der Formel $C_{14}H_{14}O_{10}$ bildet.



Die oben erwähnte Bildung der Pikrotoxinsäure aus Pikrotoxinin durch längeres Kochen mit verdünnten Mineralsäuren ist nicht nur ein hydrolytischer Prozeß, der unter Anlagerung von 1 Mol. Wasser verläuft, sondern es wird dadurch gleichzeitig eine Umlagerung im Aufbau des Pikrotoxinins erzielt, wie aus der Verschiedenheit im chemischen Charakter der beiden Verbindungen geschlossen werden kann. Durch die Arbeiten[2]) über die Pikrotoxinsäure ist der Nachweis erbracht, daß der ungesättigte Charakter der Verbindung bedingt ist durch die Anwesenheit einer Methylengruppe, und daß das der Methylengruppe benachbarte Kohlenstoffatom ringförmig gebunden ist. Es ergab sich nun die Frage, ob dieser Teil des Moleküls in dem Pikrotoxinin schon vorgebildet ist. War die doppelte Bindung im Pikrotoxinin in der erwähnten Form vorhanden, so mußten sich beim Abbau desselben mit Ozon ähnliche Resultate ergeben, wie sie Horrmann und Wächter bei der Pikrotoxinsäure erhielten.

Die Aufklärung dieses Reaktionsverlaufes war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1557 (1916).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1554 (1916).

Das wasserfreie Pikrotoxinin gab, in trockenem Essigester gelöst, analog der Pikrotoxinsäure ein normales Ozonid der Formel $C_{15}H_{16}O_9$.

Bei der Spaltung des Pikrotoxininozonids mit Wasser entsteht ebenso wie bei der oben erwähnten Reaktion der Pikrotoxinsäure mit Ozon eine carbonylhaltige Verbindung $C_{14}H_{14}O_7$ und Ameisensäure.

Auch hier kann man den Vorgang wie folgt darstellen:

$$\begin{matrix}R\\R_1\end{matrix}\!>C=CH_2 + O_3 = \begin{matrix}R\\R_1\end{matrix}\!>\underset{\displaystyle O-O-O}{\underset{|}{C}}\!-\!\!-\!\!-\!\underset{|}{CH_2} = \begin{matrix}R\\R_1\end{matrix}\!>CO + HCOOH$$

Die Spaltung des Ozonides wurde bei den ersten Versuchen durch Digerieren mit wenig Wasser auf dem Wasserbade durchgeführt. Es zeigte sich aber, daß es nicht zweckmäßig ist, die Zerlegung des Ozonids bei Wasserbadtemperatur vorzunehmen, da, wie spätere Versuche ergaben, das zuerst gebildete Spaltprodukt $C_{14}H_{14}O_7$, das α-Pikrotoxininon, durch längeres Behandeln mit heißem Wasser umgelagert und dadurch die Ausbeute an dieser Verbindung stark beeinträchtigt wird. Es wurde daher die Spaltung des Ozonids mit Wasser und frisch bereitetem Baryumkarbonatschlamm in der Kälte vorgenommen und eine Ausbeute von 71% erhalten. Zu einem einwandfreien Ergebnis führte jedoch erst die Anwendung von kaltem Wasser, mit dem das Ozonid übergossen und längere Zeit kräftig geschüttelt wurde. Auf diese Weise wurden 94% des Ausgangsmaterials an α-Pikrotoxininon gewonnen.

Das α-Pikrotoxininon ist ein Dilakton und gibt mit den Carbonylreagentien gut charakterisierte Derivate.

Der Körper reagierte mit Semicarbazidchlorhydrat in Gegenwart von Natriumacetat unter Bildung eines gut krystallisierenden Semicarbazons. Mit Phenylhydrazin entstand in essigsaurer Lösung das Phenylhydrazon. Freies Hydroxylamin wandelte in essigsaurer alkoholischer Lösung das α-Pikrotoxininon in das Oxim um. Die Hydroxylbestimmung nach Zerewitinoff[1]) ergab zwei reaktionsfähige Wasserstoffatome, wodurch zwei Hydroxylgruppen erwiesen waren.

Läßt man verdünnte wässerige Alkalien längere Zeit auf die Verbindung einwirken, so ergeben sich Werte, die darauf hindeuten, daß die Substanz, wie oben erwähnt, zwei Laktongruppen besitzt. Erhöht man jedoch die Temperatur durch Erwärmen auf dem Wasserbade, so werden etwas mehr als zwei Moleküle Alkali verbraucht, was auf eine Zersetzung des Körpers hinzudeuten scheint. Versetzt man die Flüssigkeit sofort nach der eingetretenen Lösung des α-Pikrotoxininons unter guter Kühlung, um eine weitergehende Zersetzung zu vermeiden, mit der dem angewandten Alkali entsprechenden Menge $^1/_{10}$-N.-Salzsäure, so kann zwar nicht die α-Pikrotoxininondikarbonsäure $C_{14}H_{18}O_9$ selbst in krystallinisch reiner Form isoliert werden, wohl aber gelingt es, sie in Form ihres Phenylhydrazons von der Formel $C_{14}H_{18}O_8 = NNHC_6H_5$ abzuscheiden.

---

[1]) Zerewitinoff, Ber. d. d. chem. Ges. 45, 2384 (1912).

Die Verteilung der sieben Sauerstoffatome im Molekül des α-Pikrotoxininons wäre demnach folgende: zwei sind als Hydroxyle, eins als Carbonyl und vier in Form von zwei Laktongruppen vorhanden.

Das α-Pikrotoxininon reduziert ammoniakalische Silberlösung und Fehling'sche Lösung in der Wärme. Es ist ein überaus empfindlicher Körper, der schon beim längeren Aufbewahren eine Umlagerung erleidet. So zeigte ein Produkt, das ein Jahr alt war, wesentliche Abweichungen beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen gegen frisch umkrystallisierte Präparate. Aus Wasser, in dem er in der Siedehitze etwa 1 : 30 löslich ist, krystallisiert er in feinen, glänzenden Nadeln, die an der Luft verwittern. Doch ergab sich beim Umkrystallisieren nach längerem Kochen und langsamem Erkalten nur eine recht mäßige Ausbeute an krystallisierter Substanz.

Diese scheinbaren Verluste legten die Vermutung nahe, daß mit dem Körper eine Veränderung während der Krystallisation vor sich ging. In der Tat ließ sich dann feststellen, daß in den Mutterlaugen des α-Pikrotoxininons ein neues Produkt enthalten war, welches ebenso wie das Ausgangsmaterial Carbonylreaktionen ergab. Der Versuch, auf Grund dieser Tatsache Derivate herzustellen, führte zu Verbindungen, die sich wesentlich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften von den aus krystallisierter Substanz hergestellten unterschieden.

Es mußte also durch siedendes Wasser eine Umlagerung des α-Pikrotoxininons eingetreten sein, die zu einem Körper geführt hatte, der sich im Gegensatz zu dem früheren sehr leicht in Wasser löste.

Um daher beim Umkrystallisieren die Ausbeute an α-Pikrotoxininon möglichst zu erhöhen, mußte das Rohprodukt in das siedende Wasser eingetragen, sofort nach erfolgter Lösung die filtrierte Flüssigkeit abgekühlt und das Ausgefallene abgesaugt werden. Auf diese Weise konnten 86% des Ausgangsmaterials krystallisiert erhalten werden.

Durch obige Umlagerung wurde natürlich auch die früher erwähnte schlechte Ausbeute an α-Pikrotoxininon bei der Spaltung des Ozonids mit heißem Wasser bedingt. Schon durch das Digerieren auf dem Wasserbade färbte sich die Flüssigkeit gelblich, und ein Teil des Spaltproduktes lagerte sich um, der dann in den Mutterlaugen gelöst blieb.

Es wurde nun versucht, den Nachweis zu erbringen, daß das α-Pikrotoxininon beim Umkrystallisieren die erwähnte Umlagerung erleidet, und daß sich in den Mutterlaugen der Krystallisationen ein neuer Körper gebildet hat. Das gelang auf zweierlei Weise.

Erstens gaben die erwähnten Mutterlaugen mit Phenylhydrazin ein Phenylhydrazon, das in seinen Eigenschaften wesentlich von dem Phenylhydrazon des α-Pikrotoxininons abwich.

Zweitens hinterblieb beim Eindampfen der längere Zeit gekochten Mutterlaugen ein Körper, der zwar die gleiche Formel, aber andere physikalische Eigenschaften hatte als das Ausgangsmaterial. Da er sich chemisch ähnlich verhielt wie das α-Pikrotoxininon, wurde er β-Pikrotoxininon genannt.

Dasselbe β-Pikrotoxininon entstand natürlich auch durch längeres Kochen des krystallisierten α-Produktes mit wenig Wasser. Das α-Pikrotoxininon ging hierbei allmählich in Lösung, und nach dem Einengen und Erkalten krystallisierte das β-Pikrotoxininon in prachtvollen, derben Prismen, teilweise auch beim weiteren Eindunsten in langen Nadeln aus. Es war identisch mit dem oben angeführten Produkt.

Die gleiche Umlagerung erleidet das α-Pikrotoxininon beim Erhitzen auf 195°. In guter Ausbeute erhält man hierbei das β-Pikrotoxininon, das durch sein besonders charakteristisches Phenylhydrazon und seinen Mischzersetzungspunkt mit dem Mutterlaugenprodukt und dem durch Kochen des α-Pikrotoxininons in wässeriger Lösung Erhaltenen identifiziert werden konnte.

Das β-Pikrotoxininon ist analog dem α-Produkte eine gesättigte Verbindung und hat die Formel $C_{14}H_{14}O_7$, ist also gleich zusammengesetzt wie das α-Pikrotoxininon.

Die Hydroxylbestimmung nach Zerewitinoff ergab ebenfalls zwei reaktionsfähige Wasserstoffatome, wodurch zwei Hydroxyle bewiesen waren. Es ist ebenso wie das α-Derivat ein Keton und reagiert demnach, wie schon erwähnt, mit essigsaurem Phenylhydrazin unter Bildung eines Phenylhydrazons; auch ein Semicarbazon und Oxim konnten dargestellt werden.

Der Körper enthält zwei Laktonringe, die durch wässeriges Alkali zu einer zweibasischen Säure $C_{14}H_{18}O_9$ aufgespalten werden. Die freie Dikarbonsäure ist jedoch ebenfalls nicht krystallisiert erhalten worden. Die Formel $C_{14}H_{18}O_9$ ist aber durch die Analyse des Silbersalzes $C_{14}H_{16}O_9Ag_2$ und des Phenylhydrazons $C_{14}H_{18}O_8 = NNHC_6H_5$ sicher festgestellt.

Ebenso wie das α-Pikrotoxininon sich selbst und in seinen Derivaten von dem β-Pikrotoxininon unterscheidet, so tritt die Verschiedenheit der beiden Dikarbonsäuren aus α- und β-Pikortoxininon in den Eigenschaften ihrer Phenylhydrazone zutage.

Die Verteilung der Sauerstoffatome im Molekül des β-Pikrotoxininons ist die gleiche wie bei dem des α-Derivates. Zwei sind als Hydroxyle, eins als Carbonyl und vier in Form von zwei Laktongruppen vorhanden. Das β-Pikrotoxininon reduziert ammoniakalische Silberlösung und Fehling'sche Lösung in der Wärme.

Das Pikrotoxinin $C_{15}H_{16}O_6$ und die beiden Ketone α- und β-Pikrotoxininon $C_{14}H_{14}O_7$ zeigen gegen wässerige Alkalien das gleiche Verhalten. Vermöge ihres Charakters als Dilaktone reagieren alle drei Körper mit überschüssigem wässerigen Alkali zweibasisch, und wenn auch die der Pikrotoxininondikarbonsäure $C_{15}H_{20}O_8$ entsprechenden α- und β-Pikrotoxininondikarbonsäuren nicht isoliert werden konnten, so wurde die Bildung letzterer doch durch ihre Derivate nachgewiesen.

Es lag nun der Gedanke nahe, zu versuchen, ob die Behandlung mit alkoholischem Alkali bei dem α- und β-Pikrotoxininon ebenfalls zu Produkten führen würde, die den beim Pikrotoxinin[1]) isolierten analog wären.

---

[1]) Annalen der Chemie 411, 284, 287 (1916).

Beim Pikrotoxinin war, wie schon erwähnt, mit alkoholischem Alkali vorherrschend die Bildung des Methylesters der Pikrotoxininsäure $C_{16}H_{20}O_7$ und als zweites Produkt der Halbester der Pikrotoxinindikarbonsäure $C_{16}H_{22}O_8$ beobachtet worden.

Zu erwarten war demnach beim α- und β-Pikrotoxininon der Methylester einer einbasischen Säure von der Formel $C_{14}H_{16}O_8$ der von Horrmann[1]) und Wächter erhaltenen Pikrotoxininonsäure und der Halbester einer zweibasischen Säure, der Pikrotoxininondikarbonsäure der Formel $C_{14}H_{18}O_9$.

Beim β-Pikrotoxininon konnte ein positives Resultat nicht erzielt werden. Es löste sich zwar spielend in methylalkoholischer Kalilauge auf; aber es war weder möglich, durch Ansäuern einen festen Körper abzuscheiden, noch durch längeres Ausäthern eine gut charakterisierte Verbindung der wässerigen Flüssigkeit zu entziehen. Mit besserem Erfolge wurde der gleiche Versuch beim α-Pikrotoxininon durchgeführt. Methylalkoholische Kalilauge führt das α-Pikrotoxininon zu etwa 50% in die Pikrotoxininonsäure über: $C_{14}H_{16}O_8$.

Es besteht insofern ein Unterschied gegen den Reaktionsverlauf beim Pikrotoxinin, als dort der Methylester als Reaktionsprodukt auftritt, beim α-Pikrotoxininon dagegen die freie Pikrotoxininonsäure. Das ist aber nicht auffällig, da der Ester der Pikrotoxininonsäure, der vielleicht intermediär gebildet wird, während der Reaktion verseift werden kann. Die Identität des gebildeten Körpers mit der Pikrotoxininonsäure läßt sich leicht erbringen, da das Verhalten der Säure beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen und ihr Kondensationsprodukt mit Phenylhydrazin sehr charakteristisch ist.

Ein zweites Produkt, das dem erwähnten Halbester der Pikrotoxinindikarbonsäure entsprochen hätte, war aber auch hier nicht zu isolieren.

Die Analogie im Verhalten der drei Körper Pikrotoxinin, α-Pikrotoxininon und β-Pikrotoxininon zeigt sich auch bei der Einwirkung von Mineralsäuren. Alle drei liefern bei längerem Kochen mit denselben einbasische Säuren. Das Pikrotoxinin $C_{15}H_{16}O_6$ ergibt die Pikrotoxinsäure $C_{15}H_{18}O_7$ [2]); aus α- und β-Pikrotoxininon $C_{14}H_{14}O_7$ wird unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser dieselbe einbasische Säure, die Pikrotoxininonsäure[3]) $C_{14}H_{16}O_8$ gebildet. Konzentrierte Salzsäure bewirkt beim α-Pikrotoxininon dieselbe Umlagerung auch in der Kälte. Es löst sich beim Schütteln in der konzentrierten Säure nach einiger Zeit auf, und nach längerem Stehen krystallisiert dann die Pikrotoxininonsäure in derben Prismen aus.

Es war nun von Interesse, zu erfahren, wie das Pikrotoxinin selber sich gegen konzentrierte Salzsäure verhält. Durch die Versuche von Sielisch[4]) ist es bekannt, daß das Pikrotoxinin und

---

[1]) Horrmann und Wächter, Ber. d. d. chem. Ges. 49. 1554 (1916).

[2]) Annalen der Chemie 411, 301 (1916).

[3]) P. Horrmann und H. Wächter, Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1554 (1916).

[4]) Sielisch, Ber. d. d. chem. Ges. 45, 2555 (1912).

Pikrotin durch siedende konzentrierte Salzsäure weitgehend abgebaut werden. Sielisch gelang es indessen nicht, aus dem entstandenen Gemisch irgendein Reaktionsprodukt zu isolieren. Erst die weitere Behandlung des resultierenden öligen Reaktionsproduktes mit starkem Alkali führte ihn zu der Verbindung $C_{12}H_{14}O_2$.

Die Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Pikrotoxinin ergab zwei Verbindungen. Nach längerem Schütteln blieben ungefähr 50% des angewandten Materials ungelöst. Der gebildete Körper gab bei der Elementaranalyse passende Werte für die Formel $C_{15}H_{16}O_6$, hatte also dieselbe Bruttozusammensetzung wie das Pikrotoxinin.

Die große Empfindlichkeit gegen überschüssige Alkalien, die das Pikrotoxinin auszeichnet, ist nach der Behandlung desselben mit konzentrierter Salzsäure ganz verloren gegangen. Erst beim Erwärmen löst sich der Körper in Kalilauge auf, sättigt nur 1 Mol. Alkali ab, wird beim Ansäuern seiner neutralen Lösung unverändert wieder ausgefällt und gibt in neutraler Lösung mit Silbernitrat ein beständiges Silbersalz der Formel $C_{15}H_{17}O_7Ag$. Zwei seiner Sauerstoffatome sind also in Form einer Laktongruppe vorhanden. Die Funktionen der übrigen vier konnten fürs erste nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Es gelang nicht, ein Acetyl- bzw. Benzoylderivat zu erhalten. Eine Hydroxylbestimmung konnte ebenfalls wegen der geringen Löslichkeit des Körpers in Pyridin nicht ausgeführt werden.

Im übrigen zeigt der Körper vermöge seiner geringen Löslichkeit in fast allen gebräuchlichen Lösungsmitteln und seines über 300° liegenden Zersetzungspunktes Eigenschaften, die mit denen des von Forte und Oglialorò[1]) und später von Schmidt[2]) dargestellten Pikrotoxids übereinstimmen. Forte und Oglialorò und auch Schmidt haben letzteren Körper dadurch isolieren können, daß sie durch eine ätherische Lösung von Pikrotoxin, in der noch Pikrotoxin suspendiert war, drei Stunden trockenes Chlorwasserstoffgas leiteten. Sie beobachteten dabei neben unverändertem Pikrotoxin eine Spaltung des Pikrotoxins in Pikrotin und Pikrotoxinin. Während das erstere direkt isoliert werden konnte, erlitt das letztere zum Teil eine tiefgreifende Zersetzung, zum Teil eine Umlagerung zum Pikrotoxid. Es ist nun bei der ähnlichen Art der Darstellung die Vermutung naheliegend, daß der Körper, der aus Pikrotoxinin und konzentrierter Salzsäure gebildet wird, mit dem Pikrotoxid identisch ist. Um ihre Identität sicher nachzuweisen, haben wir uns bemüht, die angeführten Versuche von Forte und Oglialorò und Schmidt zu wiederholen. Leider wurde ohne positiven Erfolg das angewendete Material fast unverändert zurückgewonnen. Wir können somit die Beobachtungen von Schmidt voll und ganz bestätigen, daß die Bedingungen, unter welchen Pikrotoxid aus Pikrotoxin in ätherischer Lösung entsteht, vom Zufall abhängig zu sein scheinen. Schmidt gibt an, daß die Analyse des von ihm dargestellten Pikrotoxids

[1]) Forte und Oglialorò, Ber. d. d. chem. Ges. 10, 83 (1877).

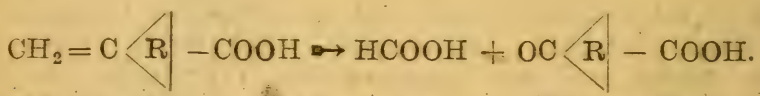
[2]) Schmidt, Annalen der Chemie 222, 338 (1884).

keine richtigen Werte für die Formel $C_{15}H_{16}O_6$ geliefert hat; aber vielleicht dürfte diese Unstimmigkeit darauf zurückzuführen sein, daß dieser sehr schwer verbrennende Körper, nach Liebig verbrannt, überhaupt keine richtigen Werte liefert. Selbst im Sauerstoffstrom neigt die Substanz dazu, nur unvollkommen zu verbrennen, wie wir bei den Analysen zu bemerken Gelegenheit hatten. Es ergeben sich nur gute Werte, wenn die Verbrennungen nach Dennstedt sehr vorsichtig ausgeführt werden.

Neben dem Körper $C_{15}H_{16}O_6$ bildet sich aus Pikrotoxinin durch konzentrierte Salzsäure in der Kälte eine zweite Verbindung. Aus der salzsauren Lösung konnte durch Ausäthern oder durch Eindunsten derselben im Vakuum bei Zimmertemperatur ein zweites, weitgehendes Abbauprodukt des Pikrotoxinins in einer geringen Ausbeute und nicht reiner Form erhalten werden. In stark essigsaurer Lösung aber gab letzteres mit überschüssigem Phenylhydrazin in der Kälte ein Derivat, dem der Analyse und Molekulargewichtsbestimmung nach die Formel $C_{26}H_{26}O_2N_4$ zukommt. Der Körper ist ein Diphenylhydrazon. Seine Untersuchung wird späteren Arbeiten vorbehalten bleiben.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuche gestatten bis zu einem gewissen Grade einen Schluß zu ziehen über die Konstitution des Pikrotoxinins, wenn man den von Horrmann[1]) und Wächter durchgeführten Abbau der Pikrotoxinsäure für die Ueberlegung zu Hilfe nimmt.

Die aus dem Pikrotoxinin durch Kochen mit Schwefelsäure oder durch Einwirkung von methylalkoholischem Alkali in Form eines Methylesters gebildete Pikrotoxinsäure enthält die doppelte Bindung endständig in Form einer Methylengruppe. Letzteres geht hervor aus dem Verlauf des Abbaues mit Ozon, der, wie erwähnt, nach folgendem Schema verläuft:



Pikrotoxinsäure — Ameisensäure — Pikrotoxinonsäure

Die bei der Zerlegung des Pikrotoxinsäureozonids resultierende Ketonsäure, die Pikrotoxinonsäure $C_{14}H_{16}O_8$, enthält die Carbonylgruppe in ringförmiger Bindung, da bei der Oxydation mit Salpetersäure die Anzahl der Kohlenstoffatome erhalten bleibt, während gleichzeitig die Oxydation an dem Carbonyl angreift.

Bei der vorliegenden Arbeit war die Reaktionsfolge die umgekehrte. Statt der zuerst erfolgten Behandlung des Pikrotoxinins mit Mineralsäuren und folgendem Abbau mit Ozon wurde das Pikrotoxinin zunächst selbst mit Ozon behandelt. Der Verlauf des Abbaues beweist einwandfrei im Pikrotoxinin die Anwesenheit einer doppelten Bindung, die endständig sein muß, wie sich aus

[1]) Horrmann und Wächter, Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1554 (1916).

den Spaltprodukten, einem Keton und Ameisensäure ergibt, nach folgendem Schema:

$$CH_2 = C\langle R(C_{13}H_{14}O_6) \rightarrowtail OC\langle R(C_{13}H_{14}O_6) + HCOOH.$$

Das α-Pikrotoxininon erleidet durch verdünnte Schwefelsäure oder konzentrierte Salzsäure dieselbe Umlagerung, wie das Pikrotoxinin, und zwar entsteht aus ersterem analog der aus dem Pikrotoxinin erhaltenen Pikrotoxinsäure die Pikrotoxinonsäure. Aus dieser Tatsache einerseits und aus der Oxydation mit Salpetersäure andererseits folgt, daß die Methylengruppe auch im Pikrotoxinin an einem Ringsystem haftet, und zwar in folgender Weise:

$$CH_2 = C - \langle R(C_{13}H_{14}O_6)$$

Das β-Pikrotoxinon, das äußerst leicht aus dem α-Derivat sich bildet, dürfte als Zwischenprodukt der Umlagerung zur Pikrotoxinonsäure aufzufassen sein. Jedenfalls ist es in seinem chemischen Verhalten, z. B. seiner starken Reduktionsfähigkeit gegen ammoniakalische Silbersalzlösung, und seiner Eigenschaft, gegen wässerige Alkalien zweibasisch zu reagieren, dem α-Pikrotoxininon sehr ähnlich. Es weicht von diesem nur ab in seinen physikalischen Eigenschaften und denen seiner Derivate und dann in seinem Drehungsvermögen, das beim α-Pikrotoxininon negativ, beim β-Pikrotoxininon positiv ist.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Ausgangsmaterials.

Das als Ausgangsmaterial für die weiteren Untersuchungen nötige Pikrotoxinin wurde im wesentlichen nach der von Meyer und Bruger[1]) angegebenen Bromierungsmethode aus dem dabei entstehenden Brompikrotoxinin hergestellt und zwar unter geringer Abänderung dieser später von Horrmann[2]) weiter ausgeführten Vorschrift.

500 g Pikrotoxin wurden in Portionen von 40 g in zwei Liter kochendem Wasser gelöst und in der Siedehitze mit Bromwasser bis zur Gelbfärbung versetzt. Von dem in fein krystallinischer Form ausgefallenen Brompikrotoxinin wurde abfiltriert und nach dem Erkalten das abgeschiedene Pikrotin, mit wenig Brompikrotoxinin verunreinigt, abgesaugt. Ersteres wurde in einer Ausbeute von 267 g, letzteres von 242 g erhalten.

Bei der Verarbeitung der Mutterlaugen wurde insofern von dem von Horrmann angegebenen Wege abgewichen, als zu ihrer Neutralisation nicht Kalilauge, sondern Calciumkarbonat verwendet wurde. Durch die Abstumpfung der beim Bromieren gebildeten Bromwasserstoffsäure durch einen neutral reagierenden Körper wurde die schädliche und die Ausbeute verringernde Einwirkung

[1]) Meyer und Bruger, Ber. d. d. chem. Ges. 31, 2958 (1899).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, 2090 (1912).

der Kalilauge auf das Pikrotin, das, bedingt durch seine Natur als Dilakton, gegen Alkalien äußerst empfindlich ist, vermieden. Es konnten durch Einengen der neutralen Lösung noch weitere 40,1 g Pikrotin erhalten werden.

Die beiden Pikrotinkrystallisationen wurden dann je viermal mit Chloroform extrahiert, wobei 226,3 g Pikrotin ungelöst blieben, während das vorhandene Brompikrotoxinin mit Pikrotin in Lösung ging. Die Chloroformauszüge hinterließen beim Verdunsten 55,8 g Brompikrotoxinin und Pikrotin. Das in Alkohol relativ leicht lösliche Pikrotin konnte diesem Gemisch durch Auskochen mit kleinen Mengen Alkohol entzogen werden. Dabei blieben ungelöst 41,7 g Brompikrotoxinin, und aus der alkoholischen Lösung ergaben sich nach dem Eindunsten 14,1 g, die hauptsächlich aus Pikrotin, mit nur sehr wenig Brompikrotoxinin verunreinigt, bestanden.

Die Ausbeute aus 500 g Pikrotoxin setzte sich demnach zusammen aus: 305,7 g Brompikrotoxinin, 226,3 g Pikrotin und 14,1 g eines Gemisches von Pikrotin und Brompikrotoxinin.

Obwohl das erhaltene Bromderivat kein einheitlicher Körper ist, sondern nach Horrmann[1]) aus einem Gemisch von 14% eines α-Brompikrotoxinin und 86% eines β-Brompikrotoxinin genannten Produktes besteht, brauchte eine Trennung letzterer nicht durchgeführt werden. Die Untersuchungen von Horrmann haben gezeigt, daß in den beiden Bromderivaten des Pikrotoxinins sich das Brom in wässerig-alkoholischer Lösung durch Zinkstaub bei Gegenwart von Ammoniumchlorid durch Wasserstoff ersetzen läßt, und daß aus beiden dasselbe Pikrotoxinin entsteht.

Da es sich für die vorliegende Arbeit nur darum handelt, das Pikrotoxinin darzustellen, wurde auf eine Trennung der Bromprodukte verzichtet, das Gemisch direkt in Alkohol aufgeschlämmt und mit Zinkstaub unter Zusatz von Ammoniumchlorid entbromt, nach dem Filtrieren die Lösung erst auf dem Wasserbade, dann im Vakuum zur Trockene gebracht, mit 2-N.-Schwefelsäure aufgenommen, eine Stunde in der Kälte digeriert und abgesaugt. Der Rückstand betrug 230 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser konnten 225 g reines Pikrotoxinin, d. h. 95% der Theorie gewonnen werden. Das Pikrotoxinin schied sich in derben Nadeln ab und zeigte den von Horrmann angegebenen Zersetzungspunkt.

I. Die Spaltung des Pikrotoxinins mit Ozon.

1. Pikrotoxinin = Ozonid $C_{15}H_{16}O_9$.

1 g Pikrotoxinin, im Vakuum bei 100° getrocknet, wird in trockenem Essigester gelöst und unter sorgfältigem Abschluß gegen Feuchtigkeit so lange mit starkem, ungewaschenen Ozon behandelt, bis Brom in Eisessig nicht mehr entfärbt wird. Die Essigesterlösung hinterläßt beim Verdunsten das Ozonid in amorphen, weißen Krusten. Es wird ohne weitere Reinigung im Vakuum über Schwefelsäure konstant gemacht und analysiert.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, 2090 (1912).

0,1923 g Substanz: 0,3741 g CO_2; 0,0825 g H_2O.
0,2691 g Substanz: 0,5250 g CO_2; 0,1153 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{16}O_9$:	Gefunden:	
C 52,9	53,1	53.2
H 4,7	4,8	4,8

2. Isolierung des α-Pikrotoxininons und Nachweis der Ameisensäure.

Die Spaltung des Ozonids wurde auf dreierlei Weise durchgeführt, und zwar bei den ersten Versuchen durch Digerieren desselben mit heißem Wasser, dann durch längeres Schütteln mit Baryumkarbonatschlamm in der Kälte, und endlich durch längere Einwirkung von kaltem Wasser. Nur auf dem letzten Wege gelingt es, eine befriedigende Ausbeute zu erhalten. In allen drei Fällen aber kann bei der Zerlegung des Ozonids die Entstehung von Ameisensäure qualitativ nachgewiesen werden.

a) Spaltung des Ozonids durch Digerieren mit heißem Wasser.

15 g Pikrotoxinin werden in 250 g Essigester gelöst und starkes Ozon solange hindurchgeleitet, bis Brom in Essigester nicht mehr entfärbt wird. Die farblose Lösung wird im Vakuum bei etwa 30° eingedunstet und der Rückstand mit wenig Wasser längere Zeit auf dem Wasserbade digeriert, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach dem Abkühlen und Absaugen ergibt sich eine Ausbeute von 8 g, die sich dadurch um 1 g vermehrt, daß das Filtrat nochmals im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser angerieben und abgesaugt wird. In der zur Spaltung des Ozonids gebrauchten wässerigen Lösung wird die gebildete Ameisensäure mit Wasserdampf übergetrieben und im Destillat nachgewiesen.

b) Zerlegung des Ozonids durch Digerieren mit wenig Wasser und Baryumkarbonatschlamm in der Kälte.

15 g Pikrotoxinin werden in Essigester gelöst und wie bei dem unter a) beschriebenen Versuche ozonisiert. Die Lösung wird nach Beendigung der Ozonisation im Vakuum zur Trockne gedunstet und das Ozonid mit wenig Wasser und frisch bereitetem Baryumkarbonatschlamm übergossen. Unter Entwicklung von Kohlendioxyd wird das Ozonid langsam gespalten. Um die Zersetzung vollständig zu machen, wird die feste Substanz, welche aus Baryumkarbonat, Ozonid und α-Pikrotoxininon besteht, abgesaugt, mit Wasser fein zerrieben und zwei Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. In der neutralen, wässerigen Flüssigkeit ist das gebildete α-Pikrotoxininon, vermengt mit überschüssigem Baryumkarbonat, suspendiert. Beides wird durch Absaugen von der Flüssigkeit getrennt, die Lösung mit dem ersten Filtrat vereinigt und mit Schwefelsäure angesäuert, mit Wasserdampf die gebildete Ameisensäure übergetrieben und im Destillat nachgewiesen.

Das Gemenge von α-Pikrotoxininon und Baryumkarbonat wird zur Entfernung des letzteren mit wenig Wasser und tropfenweise mit verdünnter Salzsäure versetzt, bis sich alles Baryumkarbonat unter Aufbrausen gelöst hat. Der Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat ausgeäthert. Die Gesamtausbeute ergibt eine Menge von 10,6 g α-Pikrotoxininon.

c) Spaltung des Ozonids durch Digerieren mit kaltem Wasser.

15 g Pikrotoxinin werden in der schon beschriebenen Weise in das Ozonid übergeführt, dieses mit 50 ccm kaltem Wasser übergossen und kräftig geschüttelt. Das Spaltprodukt wird abfiltriert, im Mörser fein zerteilt und mit dem Filtrat nochmals angerieben, nach einstündigem Stehen abgesaugt und 14,2 g des Spaltproduktes erhalten, also etwa 94% des Ausgangsmaterials. Allerdings deutet der niedrige Zersetzungspunkt des so erhaltenen Rohproduktes auf eine nicht vollkommen verlaufene Zersetzung hin, die aber leicht durch Umkrystallisieren aus Wasser beseitigt werden kann.

Auch hier wird die zur Spaltung des Ozonids benutzte wässerige Lösung mit Wasserdampf destilliert und die flüchtige Ameisensäure im Destillat nachgewiesen.

d) Nachweis der Ameisensäure.

Der mehrfach erwähnte Nachweis der Ameisensäure wird durch folgende Reaktionen geführt: Die unter a), b) und c) durch Destillation mit Wasserdampf erhaltenen Destillate reduzieren beim Erwärmen eine Lösung von Silbernitrat, scheiden aus einer Merkurichloridlösung Merkurochlorid ab und reduzieren Merkurioxyd zu Quecksilber. Ein Versuch, die Ameisensäure in Form ihres Bleisalzes zu isolieren, mißlang.

3. α-Pikrotoxininon: $C_{14}H_{14}O_7$.

Das α-Pikrotoxininon ist leicht löslich in Aceton, Essigester, Essigsäure (50%) und Eisessig, löslich in Alkohol (gew. und absol.), Methylalkohol, Wasser, so gut wie unlöslich in Benzol, Toluol, Ligroin, Chloroform und Aether. Es krystallisiert vorzüglich aus Wasser, in dem es etwa 1 : 30 in der Siedehitze löslich ist, in glänzenden Nadeln, die bei längerem Liegen an der Luft eine mattweiße Farbe annehmen. Beim Umkrystallisieren aus Wasser muß längeres Kochen und langsames Auskrystallisieren vermieden werden, da dann die im folgenden geschilderte Umlagerung zum β-Pikrotoxininon eintritt. Die Lösungen färben sich dabei gelb und nehmen schwachsaure Reaktion an; gleichzeitig wird die Ausbeute an α-Pikrotoxininon stark herabgedrückt, da das β-Produkt bedeutend leichter in Wasser löslich ist als das α-Derivat. Wird das α-Pikrotoxininon in siedendes Wasser eingetragen und nach schnellem Lösen rasch abgekühlt und das Ausgefallene abgesaugt, kann etwa 85% der angewandten Menge an umkrystallisierter Substanz erhalten werden.

Das α-Pikrotoxininon krystallisiert mit 1 Mol. Krystallwasser, verwittert an der Luft und zeigt keinen exakten Schmelzpunkt

und keinen genauen Zersetzungspunkt. Lufttrocken beginnt es, im offenen Schmelzpunktröhrchen erhitzt, bei 120° Wasser abzuspalten und bei 145° zu schmelzen, um bei 180° wieder fest zu werden. Es zersetzt sich von 220°—242°. Bei 100° im Vakuum getrocknet, beginnt die Substanz bei 160° zu sintern, bei 165° zu schmelzen, wird wieder fest bei 190° und zersetzt sich bei 230° bis 245°.

0.1820 g Substanz (lufttrocken): 0.3580 g CO_2; 0.0831 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7 + 1\,H_2O$:	Gefunden:
C 53,8	53,7
H 5.2	5,1

0,1943 g Substanz verlieren, im Vakuum bei 100° getrocknet, 0.0113 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7 + 1\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O 5,8	5,8

0.1830 g Substanz (im Vakuum bei 100° getrocknet): 0,3822 g CO_2; 0,0785 g H_2O.

0.2067 g Substanz (im Vakuum bei 100° getrocknet): 0,4337 g CO_2; 0,0923 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7$:	Gefunden:	
C 57.1	57.0	57.2
H 4,8	4,8	5,0

0.4189 g Substanz werden in überschüssiger $^1/_{10}$-N.-Natronlauge (30 ccm) gelöst und verbrauchen, mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure (7.86 ccm) nach zehn Minuten zurücktitriert, 22.2 ccm $^1/_{10}$-N.-Natronlauge.

0.3710 g Substanz werden in überschüssiger Natronlauge gelöst (30 ccm) und fünf Minuten auf dem Wasserbade digeriert. Die tiefbraune Lösung, die eine Anwendung von Phenolphthalein als Indikator unmöglich macht, wird durch Prüfen mit Lackmus mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure (4.4 ccm) zurücktitriert und ergibt einen Verbrauch von 25.6 ccm $^1/_{10}$-N.-Natronlauge.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7 + 1\,H_2O$ zweibasisch:		Gefunden:	
I	II	I	II
26,8	23,8	22,2	25,6

Drehung:

$C = 3{,}429$; $l = 1$ dcm; $\alpha_D = -0°\,21'$; $[\alpha]_D^{17,5} = -10°\,6{,}6$.

Hydroxylbestimmung:

0,1534 g Substanz, getrocknet im Vakuum bei 100°, gaben 31.2 ccm Methan (auf 0° und 760 mm red. — Korr. des Pyridins: 24.02), bei t° 752 mm.

Anzahl der aktiven Wasserstoffatome: 2,07.

a) α-Pikrotoxininonsemicarbazon: $C_{14}H_{14}O_6 = NNH\,CONH_2$.

1 g α-Pikrotoxininon wird in 10 ccm Alkohol gelöst und mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 0,4 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,5 g Natriumacetat versetzt. Nach einigem Stehen scheidet sich das Semicarbazon in weißen Blättchen ab, die krystallwasserhaltig sind. Die Ausbeute beträgt 0,9 g. Es beginnt sich lufttrocken bei 230°, im Vakuum bei 100° getrocknet, bei 224° zu zersetzen, ohne daß jedoch das Ende der Reaktion scharf zu beobachten ist. Es löst sich leicht in Alkohol und Methyl-

alkohol, weniger leicht in Aceton, Essigester und Wasser. So gut wie unlöslich ist es in Aether, Chloroform, Benzol, Ligroin und Toluol. Zur Analyse wurde das Semicarbazon aus wenig Alkohol umkrystallisiert und in weißen Blättchen mit 1 Mol. Krystallwasser erhalten.

0.1583 g Substanz (lufttrocken): 0.2830 g CO_2; 0.0703 g H_2O.
0.1297 g Substanz (lufttrocken): 13.3 ccm N (19°, 751 mm).

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7N_3 + 1\,H_2O$:	Gefunden:
C 48.8	48.8
H 5.2	5.0
N 11.4	11.7

0.2801 g Substanz verlieren im Vakuum bei 100° getrocknet 0,0145 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7N_3 + 1\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O 4.9	5.2

0.1023 g Substanz (im Vakuum bei 100° getrocknet): 0.1916 g CO_2; 0,0450 g H_2O.
0,1769 g Substanz (im Vakuum bei 100° getrocknet): 18.5 ccm N (18°, 756 mm).

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7N_3$:	Gefunden:
C 51,3	51,1
H 4.9	4.9
N 12.0	12.0

b) α-Pikrotoxininonphenylhydrazon: $C_{14}H_{14}O_6 = NNHC_6H_5$.

1 g α-Pikrotoxininon wird in 10 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,45 g Phenylhydrazin in 5 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Nach kurzer Zeit fällt das Phenylhydrazon in seidenglänzenden, weißen Nadeln aus. Es werden davon 0,8 g erhalten, die zusammen mit 0,3 g, welche noch aus den Mutterlaugen isoliert werden können, eine Ausbeute von 1,1 g ergeben. Der Körper beginnt sich bei 225° zu bräunen und bei 232° zu zersetzen. Das Ende der Zersetzung liegt bei 247°—248°. Er löst sich leicht in Aceton, schwer jedoch in Essigsäure, Alkohol, Methylalkohol, Essigester und Wasser. So gut wie unlöslich ist er in Benzol, Toluol, Ligroin, Chloroform und Aether. Aus Alkohol krystallisiert der Körper in feinen, weißen Nadeln.

0,1206 g Substanz: 0,2760 g CO_2; 0.0555 g H_2O.
0,1263 g Substanz: 8,2 ccm N (19° 765 mm).

Berechnet für $C_{20}H_{20}O_6N_2$:	Gefunden:
C 62,5	62.4
H 5,2	5.2
N 7,3	7,5

II. Umlagerung des α-Pikrotoxininons in das β-Pikrotoxininon.

Die Umwandlung des α-Produktes in das β-Derivat ließ sich in zweifacher Weise durchführen, erstens durch Erhitzen des α-Pikrotoxininons auf 195° und zweitens durch längeres Kochen desselben in wässeriger Lösung. Derselbe Körper konnte sowohl selbst als auch in Form seines Phenylhydrazons aus den zur Umkrystallisation des α-Pikrotoxininons benutzten Mutterlaugen isoliert werden.

1. Darstellung des β-Pikrotoxininons durch Erhitzen des α-Derivates auf 195°. $C_{14}H_{14}O_7$.

2 g α-Pikrotoxininon werden im Vakuum langsam bis auf 195° erhitzt. Durch das bei höherer Temperatur entweichende Wasser bläht sich der Körper auf und wirft Blasen. Nach einiger Zeit ist die Reaktion beendet, und im Kolben hinterbleibt beim Erkalten eine amorphe, schwach gelblich gefärbte Masse, die in wenig siedendem Wasser gelöst wird. Die Lösung wird filtriert und erkalten gelassen. Es scheiden sich 1,3 g derbe, prismatische, farblose Krystalle ab, die durch Einengen des Filtrates noch um 0,2 g vermehrt werden. Insgesamt ergeben sich also 1,5 g. Die Substanz hat kein Krystallwasser und keinen Schmelzpunkt, zersetzt sich aber scharf bei 252°—253°. Sie ist im Gegensatz zu dem α-Derivat sehr leicht löslich in Wasser, aus dem sie beim langsamen Eindunsten sich in prachtvollen langen Nadeln abscheidet, auch löst sie sich in Alkohol und Methylalkohol, Essigsäure und Eisessig. Sehr schwer löslich dagegen ist sie in Essigester, Aether, Chloroform, Toluol, Ligroin und Benzol.

0,1625 g Substanz: 0,3415 g CO_2; 0,0740 g H_2O.
0,1625 g Substanz: 0,3400 g CO_2; 0,0730 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7$:	Gefunden:	
C 57,1	57,3	57,1
H 4,8	5,1	5,0

0,3891 g Substanz werden in 30 ccm $^1/_{10}$-N.-Natronlauge gelöst und ergeben, nach zehn Minuten mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure (3,8 ccm) zurücktitriert, einen Verbrauch von 26,2 ccm Alkali.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7$ zweibasisch:	Gefunden:
26,5	26,2

Phenylhydrazon des β-Pikrotoxininons: $C_{14}H_{14}O_6 = \overline{N}NHC_6H_5$.

0,5 g β-Pikrotoxininon gelöst in wenig Wasser werden mit einer Lösung von 0,3 g Phenylhydrazin in 3 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Fast momentan scheidet sich ein flockiger, schwach gelb gefärbter Niederschlag ab. Die Ausbeute ist quantitativ. Der Zersetzungspunkt der Substanz liegt bei schnellem Erhitzen scharf bei 273°. Da in keinem der bekannten Lösungsmittel eine merkliche Lösung des Körpers erzielt werden kann, wurde derselbe zur Analyse mit Alkohol ausgekocht.

0,1281 g Substanz: 0,2925 g CO_2; 0,0607 g H_2O.
0,1608 g Substanz: 10,5 ccm N (18° 748 mm).

Berechnet für $C_{20}H_{20}O_6N_2$:	Gefunden:
C 62,5	62,3
H 5,2	5,3
N 7,3	7,4

2. Isolierung des β-Pikrotoxininons aus den Mutterlaugen der Krystallisationen des α-Pikrotoxininons.

Für die Durchführung dieses Versuches werden die Mutterlaugen von 14,2 g des α-Pikrotoxininons benutzt, welche beim Um-

krystallisieren eine Ausbeute von 10,5 g an reinem Pikrotoxininon ergeben hatten und danach noch etwa 4 g des α-Derivates enthalten mußten. Sie werden, um letzteres vollkommen umzulagern, zehn Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann auf 15 ccm eingeengt und erkalten gelassen. Nach dem Absaugen des Abgeschiedenen und weiteren Einengen des Filtrates ergeben sich insgesamt 3,1 g eines Körpers, der seinen ganzen Eigenschaften nach ebenfalls als β-Pikrotoxininon anzusprechen ist. Er besitzt kein Krystallwasser und keinen Schmelzpunkt; sein Zersetzungspunkt liegt scharf bei 252—253° und erleidet durch Mischen der Substanz mit dem beim Erhitzen des α-Pikrotoxininons auf 195° erhaltenen β-Derivate keine Depression. Er ist ebenfalls leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, Methylalkohol, Essigsäure und Eisessig und so gut wie unlöslich in Essigester, Aether, Chloroform, Toluol, Ligroin, Benzol. Beim Umkrystallisieren aus Wasser scheidet er sich in den unter 1 erwähnten langen Nadeln ab.

0,1661 g Substanz: 0,3469 g CO_2; 0,0750 g H_2O.
0,2084 g Substanz: 0,4345 g CO_2; 0,0901 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7$:	Gefunden:	
C 57,1	57,0	56,9
H 4,8	5,1	4,8

0,3166 g Substanz werden in 30 ccm $^1/_{10}$-N.-Natronlauge gelöst und ergeben, nach zehn Minuten mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure zurücktitriert (8,7 ccm), einen Verbrauch von 21,3 ccm Alkali.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_7$ zweibasisch:	Gefunden:
21,5	21,3

Drehung:

$C = 2{,}978$; $l = 1$ dcm; $\alpha_D = +2^0\,29'$ $[\alpha]_D^{17,5} = +83^0\,23'$.

Hydroxylbestimmung:

0,1740 g Substanz geben 44 ccm Methan bei t = 13° und 750 mm. (auf 0° und 760 mm red. — red. Korr. d. Pyridins: 31,83 ccm). Anzahl der aktiven H-Atome 2,42.

Phenylhydrazon des β-Pikrotoxininons:
$C_{14}H_{14}O_6 = NNHC_6H_5$.

Zur sicheren Identifizierung des aus den Mutterlaugen des umkrystallisierten α-Derivates erhaltenen Produktes mit dem vorher erhaltenen β-Pikrotoxininon wird von demselben ebenfalls ein Phenylhydrazon in der schon beschriebenen Weise dargestellt.

0,4 g Substanz, gelöst in wenig Wasser, werden mit einer Lösung von 0,3 g Phenylhydrazin in 3 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Das Phenylhydrazon wird in einer Ausbeute von 0,4 g in Form eines sich sofort abscheidenden, flockigen, hellgelben Niederschlages erhalten. Der Zersetzungspunkt des Körpers liegt scharf bei 273° und wird durch Mischen desselben mit dem oben erwähnten Phenylhydrazon des β-Pikrotoxininons nicht geändert. Die für das Phenylhydrazon charakteristische Unlöslichkeit in allen bekannten Lösungsmitteln ist auch hier zu beobachten. Das Phenylhydrazon wird durch Auskochen mit Alkohol gereinigt und analysiert.

0,1486 g Substanz: 0,3411 g CO_2; 0,0730 g H_2O.

Berechnet für $C_{20}H_{26}O_6N_2$:		Gefunden:
C	62.5	62.6
H	5.2	5.5

Umlagerung des α-Pikrotoxininons in siedender wässeriger Lösung.

3 g α-Pikrotoxininon werden in 20 ccm Wasser aufgeschlämmt und etwa zehn Stunden gekocht, wobei sich die Substanz allmählich vollkommen löst. Dann wird von geringen ausgeschiedenen, öligen Produkten abfiltriert, das Filtrat eingeengt und erkalten gelassen. Es scheiden sich in derben, farblosen Krystallen 2,3 g ab und nach weiterem Eindunsten der Mutterlaugen 0,2 g, so daß eine Gesamtausbeute von 2,5 g erhalten wird.

Auch dieser Körper zeigt die dem β-Pikrotoxininon charakteristischen Eigentümlichkeiten. Er besitzt kein Krystallwasser, keinen Schmelzpunkt, und sein scharf bei 252—253° liegender Zersetzungspunkt bleibt durch Mischen der Substanz mit den auf den beiden anderen Wegen erhaltenen β-Derivaten unverändert. Auch seine Löslichkeitsverhältnisse stimmen mit den letztgenannten Produkten überein.

Semicarbazon des β-Pikrotoxininons: $C_{14}H_{14}O_6 = NNHCONH_2$.

0,5 g β-Pikrotoxininon, gelöst in 8 ccm Wasser, werden mit einer wässerigen Lösung von 0,4 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,4 g Natriumacetat versetzt. Beim Umschütteln scheidet sich das Semicarbazon als weißer, flockiger Niederschlag in quantitativer Ausbeute ab. Die Substanz beginnt sich ohne Veränderung der Farbe bei 222° zu zersetzen, sich bei 240° zu bräunen und geht dann in ein Produkt über, dessen Zersetzungspunkt über 300° liegt. Der Körper löst sich ohne Schwierigkeit in Alkohol, Methylalkohol, Essigsäure und Eisessig, ist aber so gut wie unlöslich in Aceton, Essigester, Aether, Chloroform, Ligroin, Toluol, Benzol und Petroläther. Zur Analyse wird das Semicarbazon aus Alkohol umkrystallisiert, aus dem es sich mit 1 Mol. Wasser als weißer, körniger Niederschlag abscheidet.

0,1583 g Substanz (lufttrocken): 0,2830 g CO_2; 0,0703 g H_2O.
0,1588 g Substanz (lufttrocken): 0,2819 g CO_2; 0,0696 g H_2O.
0,1297 g Substanz: 13,1 ccm N (19°, 752 mm).

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7N_3 + 1\,H_2O$:		Gefunden:	
C	48,8	48,8	48,4
H	5,2	5,0	4,9
N	11,4	11,5	—

0,1643 g Substanz verlieren im Vakuum bei 100° getrocknet 0,0082 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7N_3 + 1\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O 4,9	5,0

0,1616 g Substanz (im Vakuum bei 100° getrocknet) 0,3020 g CO_2; 0,0700 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7N_3$:	Gefunden:
C 51,3	51,0
H 4,9	4,8

Oxim des β-Pikrotoxininons: $C_{14}H_{14}O_6 = NOH$.

0,5 g β-Pikrotoxininon, gelöst in 8 ccm Wasser, werden mit einer wässerigen Lösung von 0,3 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0,1 g Natriumacetat versetzt. Erst nach ziemlich langer Zeit scheidet sich das Oxim als fein verteilter körniger Niederschlag in einer Ausbeute von 0,45 g ab. Der Körper krystallisiert aus Wasser und Alkohol, ist jedoch sehr schwer löslich in Essigester und Aceton, so gut wie unlöslich in Aether, Chloroform, Benzol, Toluol, Ligroin. Aus Alkohol umkrystallisiert, wird er in farblosen, würfelähnlichen Krystallen erhalten, die sich scharf bei 255° zersetzen.

0,1648 g Substanz: 0,3271 g CO_2; 0,0733 g H_2O.
0,1421 g Substanz: 5,8 ccm N (19°, 760 mm).

Berechnet für $C_{14}H_{15}O_7N$:	Gefunden:
C 54,4	54,1
H 4,9	5,0
N 4,5	4,7

III. Einwirkung von wässerigem Alkali auf α- und β-Pikrotoxininon.

α- und β-Pikrotoxininon werden, mit wässerigen Alkalien in geringem Ueberschuß angewandt, zu zwei verschiedenen Dikarbonsäuren der Formel $C_{14}H_{18}O_9$ aufgespalten. Jedoch ist es nicht gelungen, die Säuren als solche ihrer mangelnden Krystallisationsfähigkeit wegen rein zu erhalten.

Es gelang nur, von der Dikarbonsäure aus α-Pikrotoxininon das Phenylhydrazon, von der aus β-Pikrotoxininon das Silbersalz und das Phenylhydrazon in fester Form abzuscheiden.

Die Versuche wurden in folgender Weise durchgeführt:

Je 5 g des α- und β-Pikrotoxininons werden in je 384 ccm mit Eis gekühlter $^1/_{10}$-N.-Kalilauge eingetragen und 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Nachdem sich fast alles gelöst hat, wird vom Rückstand abgesaugt und die neutral reagierende, schwach gelb gefärbte Lösung mit der der Kalilauge entsprechenden Menge Normal-Salzsäure (38,4 ccm) versetzt und permanent ausgeäthert. Nach mehrfachen Extraktionen mit Aether bleiben bei beiden Versuchen braune, amorphe Massen zurück, die nur ganz geringe Spuren von Krystallisation zeigen. Die Reste der angewandten Substanz werden nach dem Eindunsten der ausgeätherten Lösungen im Vakuum bei 20° ebenfalls in nicht krystallisierender Form erhalten und bleiben als brauner, halbfester Rückstand zurück.

1. Phenylhydrazon der α-Pikrotoxininon-dikarbonsäure: $C_{14}H_{18}O_8 = NNHC_6H_5$.

1 g α-Pikrotoxininon wird in der auf 2 Mol. berechneten Menge $^1/_{10}$-N.-Kalilauge bei 0° gelöst und mit der dem angewandten Alkali entsprechenden Menge Normal-Salzsäure versetzt. Die Lösung wird im Vakuum über Schwefelsäure auf etwa 20 ccm eingedunstet, mit 0,6 g festem Natriumacetat und einer Lösung von 0,5 g Phenylhydrazin in 5 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Beim Umschütteln wird ein flockiger, gelber Niederschlag in einer

Ausbeute von 0,7 g erhalten. Der Körper zersetzt sich scharf bei 220°. Er löst sich leicht in Alkalien, aus denen er durch Säuren wieder ausgefällt wird, schwerer in Alkohol, Methylalkohol, Wasser, Essigester und Aceton. Zur Reinigung wird er mit geringen Mengen Wasser und Alkohol ausgekocht und dann analysiert.

Aethert man eine Lösung von α-Pikrotoxininon in der auf 2 Mol. berechneten Menge Kalilauge, die mit der dem angewandten Alkali entsprechenden Menge Salzsäure versetzt ist, permanent aus, so hinterläßt, wie oben erwähnt, der Aether beim Verdunsten einen nicht krystallisierenden Rückstand, aus dem sich dasselbe Phenylhydrazon abscheiden läßt. Zu diesem Zwecke löst man den aus dem Aether gewonnenen Rückstand in kochendem Wasser, filtriert von geringen Mengen Verunreinigungen ab und versetzt die Lösung in gewohnter Weise mit der äquivalenten Menge Phenylhydrazin und Natriumacetat. Das so in fast quantitativer Ausbeute erhaltene Phenylhydrazon zeigt die gleichen Löslichkeitsverhältnisse wie der oben beschriebene Körper und erfährt durch Mischen mit dem letzteren keine Depression des Zersetzungspunktes.

0,1675 g Substanz: 0,3510 g CO_2; 0,0870 g H_2O.
0,1442 g Substanz: 8,4 ccm N (16°, 766 mm).

Berechnet für $C_{20}H_{24}O_8N_2$:		Gefunden:
C	57,1	57,2
H	5,8	5,8
N	6,7	6,8

2. Phenylhydrazon der β-Pikrotoxininon-dikarbonsäure: $C_{14}H_{18}O_8 = NNHC_6H_5$.

0,88 g β-Pikrotoxininon werden in analoger Weise in 62,2 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g Phenylhydrazin in 5 ccm 50%iger Essigsäure versetzt, nachdem die vorher alkalische Lösung mit 1 ccm 2-N.-Essigsäure schwach angesäuert ist. Es scheidet sich bald ein rötlich-gelber Niederschlag in einer Ausbeute von 0,7 g ab, der sich leicht in Alkalien löst und durch Säuren wieder ausgefällt wird. Derselbe ist im Gegensatz zum Phenylhydrazon der α-Pikrotoxininondikarbonsäure leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Eisessig, dagegen schwerer in Essigester und so gut wie unlöslich in Aether, Chloroform, Benzol, Toluol, Ligroin. Aus wenig Alkohol umkrystallisiert, wird er in feinen, schwach rötlich gefärbten Nadeln vom Zersetzungspunkt 140—141° erhalten.

0,1553 g Substanz: 0,3244 g CO_2; 0,0805 g H_2O.
0,1603 g Substanz: 0,3342 g CO_2; 0,0833 g H_2O.
0,2484 g Substanz ergeben 14,5 ccm N (19°, 775 mm).

Berechnet für $C_{20}H_{24}O_8N_2$:		Gefunden:	
C	57,1	57,0	56,9
H	5,7	5,8	5,8
N	6,7	6,8	

3. Silbersalz der β-Pikrotoxininondikarbonsäure: $C_{14}H_{16}O_9Ag_2$.

1,1 g β-Pikrotoxininon werden in der auf 2 Mol. berechneten Menge Kalilauge mit geringem Ueberschuß gelöst und die alkalisch

reagierende Lösung mit $^1/_{10}$-N.-Salpetersäure neutralisiert. Nach Zugabe einer geringen Menge einer $^1/_2$-N.-Silbernitratlösung scheidet sich das Silbersalz langsam in einer Ausbeute von 0,7 g, also etwa 64% des Ausgangsmaterials, ab. Es muß, vor Licht geschützt, getrocknet werden, da es beim Liegen an der Luft sich dunkel färbt, und wurde ohne weitere Reinigung analysiert.

0,1472 g Substanz: 0,1666 g CO_2; 0,0382 g H_2O; 0,0590 g Ag.
0,1523 g Substanz: 0,1716 g CO_2; 0,0400 g H_2O; 0,0608 g Ag.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_9Ag_2$:		Gefunden:	
C	30,9	30,9	30,7
H	3,0	2,9	2,9
Ag	39,7	40,1	39,9

IV. Einwirkung von methylalkoholischer Kalilauge auf α-Pikrotoxininon.

In einer Lösung von 1,1 g Kaliumhydroxyd in etwa 102 ccm Methylalkohol werden 6 g des α-Pikrotoxininons unter guter Kühlung eingetragen. Der Körper löst sich unter schwacher Erwärmung auf. Nach kurzem Stehen bei Zimmertemperatur färbt sich die zuerst farblose Lösung intensiv rotbraun. Nach dem Verdunsten des Alkohols im Vakuum hinterbleibt eine amorphe, stark alkalische Masse, die mit wenig Wasser aufgenommen und mit der dem angewandten Kaliumhydroxyd entsprechenden Menge $^1/_2$-N.-Salzsäure versetzt wird (40,8 ccm $^1/_2$-N.-Salzsäure). Die jetzt hellgelb gewordene Lösung wird permanent ausgeäthert. Zuerst gehen nichtkrystallisierende Produkte in den Aether, die beim freiwilligen Verdunsten desselben als braune, zähe Massen zurückbleiben, während sodann ein sehr schwer in Aether lösliches Produkt in den Aether geht und aus diesem in weißen Blättchen auskrystallisiert. Es wird von letzterem eine Ausbeute von 2,7 g, also etwa 45% der angewandten Menge, erhalten. Die im Vakuum bei 20° eingedunstete salzsaure Lösung hinterläßt keinen nennenswerten Rückstand. Der Körper ist löslich in Wasser, Eisessig, Alkohol und Methylalkohol, schwer löslich in Essigester, so gut wie unlöslich in Benzol, Toluol, Ligroin, Chloroform und Aether. Er krystallisiert vorzüglich aus Wasser, in dem er etwa 1.: 20 löslich ist, in derben Prismen ohne Krystallwasser, aus den Mutterlaugen in manchen Fällen in gut ausgebildeten, krystallwasserhaltigen Nadeln, die an der Luft verwittern. Bei 225° bräunt sich die Substanz und zersetzt sich vollständig bei 260°, um dann in ein anderes Produkt überzugehen, das erst über 300° Zersetzungserscheinungen zeigt.

Der Körper hat alle die von Horrmann und Wächter[1]) an der Pikrotoxinonsäure beobachteten Eigenschaften, und seine Identität mit derselben wird durch die Analyse und die Ueberführung in das charakteristische Phenylhydrazinderivat der Formel $C_{14}H_{16}O_7 = NNHC_6H_5NH_2.NH.C_6H_5$ bestätigt.

0,1543 g Substanz: 0,3026 g CO_2; 0,0731 g H_2O.
0,1748 g Substanz: 0,3427 g CO_2; 0,0813 g H_2O.

[1]) P. Horrmann und Wächter, Ber. d. d. chem. Ges. 49, 1554 (1916).

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$:	Gefunden:	
C 53,8	53,5	53.5
H 5.1	5.3	5.2

0.5421 g Substanz gebrauchen 17.6 ccm $^1/_{10}$-N.-KOH.
Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$ einbasisch:
17.4.

Drehung:

$C = 3{,}750$; $l = 1$ dcm; $\alpha_D = 3^0\ 49'$; $[\alpha]_D^{17,5} = +101^0\ 46'$.

Hydroxylbestimmung:

0.1447 g Substanz geben 45,1 ccm Methan bei $t = 12^0$ und 750 mm (auf 0^0 und 760 mm red. — red. Korr. d. Pyridins: 32.9 ccm). Anzahl der aktiven H-Atome 3.2.

Phenylhydrazinderivat der Pikrotoxinonsäure:
$C_{14}H_{16}O_7 = NNHC_6H_5.NH_2NHC_6H_5$.

0,4 g des bei der methylalkoholischen Spaltung erhaltenen Produktes werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,3 g Phenylhydrazin in 5 ccm 2-N.-Essigsäure versetzt. Es scheidet sich bald ein dickes Oel ab, das beim Reiben in einen feinkörnigen Niederschlag übergeht. Die Ausbeute ist quantitativ. Der Körper ist, übereinstimmend mit der von Horrmann und Wächter gegebenen Beschreibung löslich in Alkohol, Methylalkohol, Wasser, Eisessig, sehr leicht löslich in Aceton und so gut wie unlöslich in Benzol, Toluol, Ligroin, Chloroform und Aether. Er zeigt aus Alkohol, aus dem er sich in schwach gelb gefärbten Nadeln abscheidet, umkrystallisiert, den Zersetzungspunkt 206^0 bis 207^0, und die Analyse bestätigt das Vorhandensein von zwei Phenylhydrazinresten.

0.1728 g Substanz: 0.3893 g CO_2; 0.0968 g H_2O.
0,1883 g Substanz: 18.2 ccm N (16°, 751 mm).

Berechnet für $C_{26}H_{30}O_7N_4$:	Gefunden:
C 61.2	61.4
H 5,9	6,3
N 10,9	11.1

V. Ueberführung des α- und β-Pikrotoxininons in die Pikrotoxinonsäure $C_{14}H_{16}O_8$ mit Hilfe von Mineralsäuren.

Sowohl durch die Einwirkung verdünnter Schwefelsäure auf das α- und β-Pikrotoxininon in der Siedehitze, wie auch durch längeres Stehen einer Lösung von α-Pikrotoxininon in konzentrierter Salzsäure wird eine Umlagerung zu ein und derselben Säure erzielt. Letztere erwies sich vermöge ihrer Eigenschaften und ihrem eigentümlichen Verhalten gegen Phenylhydrazin ebenfalls mit der obigen und von Horrmann und Wächter schon früher hergestellten Pikrotoxininonsäure $C_{14}H_{16}O_8$ als identisch.

1. Umlagerung des α-Pikrotoxininons in saurer Lösung.

a) Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure.

3 g α-Pikrotoxininon werden mit 15 ccm einer 5%igen Schwefelsäure fünf Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei

die Substanz allmählich in Lösung geht. Die jetzt gelb gefärbte Flüssigkeit hatte geringe Mengen teeriger Produkte ausgeschieden. Sie wird heiß filtriert und erkalten gelassen. Nach ziemlich beträchtlicher Zeit scheiden sich 1,4 g in derben farblosen Prismen ab, die mit weiteren 0,5 g aus den eingeengten Mutterlaugen eine Gesamtausbeute von 1,9 g gleich etwa 63% der angewandten Menge ergeben. An seinen Eigenschaften, die genau mit denen der oben geschilderten Pikrotoxinonsäure übereinstimmen, wird der Körper als letztere rekannt, ebenso auch durch sein Phenylhydrazinderivat. Sein Zersetzungspunkt und Mischzersetzungspunkt mit dem früher erhaltenen Produkt lag bei 260°.

0,1575 g Substanz: 0,3100 g CO_2; 0,0746 g H_2O.
0,1831 g Substanz: 0,3590 g CO_2; 0,0852 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$:	Gefunden:	
C 53,8	53,7	53,5
H 5,1	5,3	5,2

0,5310 g Substanz verbrauchen 16.9 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH.
Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$ einbasisch: 17,0.

Phenylhydrazinderivat der Pikrotoxinonsäure: $C_{14}H_{16}O_7 = N.NH.C_6H_5.NH_2.NHC_6H_5$.

Die erhaltene Pikrotoxinonsäure wird zwecks weiterer Identifizierung in das Phenylhydrazinderivat übergeführt.

0,5 g der Säure werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,3 g Phenylhydrazin in 5 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Das wie geschildert zunächst ausfallende Oel, das bald in einen feinkörnigen Niederschlag übergeht und aus Alkohol in feinen, schwach gelb gefärbten Nadeln krystallisiert, zeigt alle schon früher angegebenen Eigenschaften dieses Körpers, was insbesondere Löslichkeit, Krystallform und Zersetzungspunkt anbetrifft. Letzterer erleidet durch Mischen der Substanz mit dem oben erwähnten Derivat der Pikrotoxinonsäure keine Depression.

0,1381 g Substanz: 0,3093 g CO_2; 0,0742 g H_2O.

Berechnet für $C_{26}H_{30}O_7N_4$:	Gefunden:
C 61.2	61,1
H 5,9	6.0

b) Behandlung des α-Pikrotoxininons mit konzentrierter Salzsäure.

5,5 g α-Pikrotoxininon werden in 50 ccm konzentrierter Salzsäure in der Kälte gelöst und etwa vier Wochen stehen gelassen. Es krystallisieren derbe, farblose Prismen aus in einer Ausbeute von 3 g. Aus dem auf das Sechsfache verdünnten Filtrat lassen sich durch permanentes Ausäthern und durch Eindunsten sowohl der ätherischen wie wässerigen Lösung noch weitere 1,7 g gewinnen, sodaß sich die Gesamtausbeute auf 4,7 g, also etwa 81% des Ausgangsmaterials beläuft.

Das so erhaltene Produkt zeigt in allen Einzelheiten die charakteristischen, mehrfach erwähnten Eigenschaften der Pikrotoxinonsäure. Der Mischzersetzungspunkt mit den durch Kochen

mittels verdünnter Schwefelsäure und durch Behandeln des α-Pikrotoxininons mit methylalkoholischem Kali erhaltenen Produkten liegt bei 260°.

0,1504 g Substanz: 0,2962 g CO_2; 0,0701 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$:	Gefunden:
C 53,8	53,7
H 5,1	5.2

0.3386 g Substanz verbrauchen 10,6 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$ einbasisch: 10,9.

Drehung:

$C = 1{,}630$; $e = 1$ dcm; $\alpha_D = 1^0\,40'$ $[\alpha]_D^{17,5} = 102^0\,15'$.

Hydroxylbestimmung:

0,1590 g Substanz geben 47,6 ccm Methan bei $t = 14^0$ und 750 mm (auf 0^0 und 760 mm red. — red. Korr. d. Pyridins 35,00 ccm). Anzahl der aktiven H-Atome 3,09.

Phenylhydrazinderivat der Pikrotoxinonsäure: $C_{14}H_{16}O_7 = N.NHC_6H_5NH_2.NHC_6H_5$.

Aus 0,4 g des mit Hilfe von konzentrierter Salzsäure erhaltenen Umlagerungsproduktes wird ebenfalls zur weiteren Charakterisierung das Phenylhydrazinderivat dargestellt. Da letzteres sich in seinen Eigenschaften nicht von den oben beschriebenen Körpern unterscheidet und sein Zersetzungspunkt und Mischzersetzungspunkt mit denselben bei 206—207° liegen, so ist es mit ihnen identisch.

0,1049 g Substanz: 9,8 ccm N (20°, 772 mm).

Berechnet für $C_{26}H_{30}O_7N_4$:	Gefunden:
N 10,9	10,9

2. Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure auf β-Pikrotoxininon.

1,4 g β-Pikrotoxininon werden mit 8 ccm 5%iger Schwefelsäure übergossen und fünf Stunden gekocht, wobei eine allmähliche Lösung der Substanz eintritt. Die Flüssigkeit, die jetzt eine gelbe Farbe angenommen hat, wird heiß filtriert und dann erkalten gelassen. Es scheiden sich auch hier die schon mehrfach beschriebenen derben Prismen der Pikrotoxinonsäure ab. Von letzteren werden zunächst 0,6 g und aus den Mutterlaugen noch 0,3 g, also insgesamt 0,9 g oder 64% der Theorie erhalten.

Da sowohl die Löslichkeitsverhältnisse, Zersetzungspunkt oder sonstige Beobachtungen keine Abweichungen von den erwähnten Eigenschaften der Pikrotoxinonsäure ergeben, so kann auch dieser Körper mit Sicherheit als mit letzterer identisch angesehen werden.

0,1544 g Substanz: 0,3020 g CO_2; 0,0720 g H_2O.
0,1652 g Substanz: 0,3240 g CO_2; 0,0770 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$:	Gefunden:	
C 53,8	53,3	53,5
H 5,1	5.2	5,2

0,3998 g Substanz verbrauchen 12.6 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_8$ einbasisch:
12.8.

Phenylhydrazinderivat der Pikrotoxinonsäure: $C_{14}H_{16}O_7.NNHC_6H_5.NH_2NHC_6H_5$.

Der früheren Weise folgend, wird zur größeren Sicherheit auch von letzterer Substanz das Phenylhydrazinderivat hergestellt. Der in quantitativer Ausbeute erhaltene Körper zeigt die wiederholt beschriebenen Eigenschaften der früheren Produkte.

0,1777 g Substanz: 17,2 ccm N (16°, 755 mm).

Berechnet für $C_{26}H_{30}O_7N_4$:	Gefunden:
N 10,9	11,2

VI. Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Pikrotoxinin.

10 g Pikrotoxinin werden in 40 ccm konzentrierter Salzsäure suspendiert und zwei Tage auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Das Pikrotoxinin verwandelt sich dabei in einen feinkrystallinischen Körper, der nicht in Lösung geht und durch Absaugen von den salzsauren Mutterlaugen getrennt werden kann. Die Ausbeute an der gebildeten Verbindung beträgt 50% des Ausgangsmaterials.

In den salzsauren Mutterlaugen ist ein zweiter Körper enthalten, der stark reduzierende Eigenschaften besitzt, und der nur mit Hilfe eines Phenylhydrazinderivates in eine feste Verbindung übergeführt werden kann.

Zu diesem Zweck wird die salzsaure Lösung etwa mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt und permanent ausgeäthert. Nach mehrfachen Extraktionen bleiben nach dem Verdunsten des Aethers insgesamt 2,5 g einer amorphen klebrigen Masse zurück, die keinerlei Ansätze zur Krystallisation zeigen. Der Rest des angewandten Ausgangsmaterials wird nach dem Eindunsten der wässerigen Lösung ebenfalls als amorpher, nicht krystallisierter Rückstand erhalten.

Phenylhydrazinderivat: $C_{26}H_{26}O_2N_4$.

0,6 g des beim Eindunsten der wässerigen Lösung erhaltenen Rückstandes werden in 30 ccm 50%iger Essigsäure gelöst, sich ölig abscheidende geringe Verunreinigungen abgesaugt und mit einem drei- bis vierfachen Ueberschuß von essigsaurem Phenylhydrazin versetzt. Beim Eintragen der stark essigsauren Lösung in 100 ccm Wasser scheidet sich ein leichter, flockiger, gelb gefärbter Niederschlag in einer Ausbeute von 0,4 g ab. Der Körper löst sich in Alkohol und Methylalkohol, schwerer in Essigester und Aceton, so gut wie unlöslich ist er in Wasser, Aether, Chlor form, Toluol, Ligroin. Zur Analyse wird er durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt, aus dem er sich in feinkörniger Form abscheidet. Er zersetzt sich scharf bei 163°. Die aus der Verbrennung nicht hervorgehende Größe des Moleküls wurde durch eine Molekulargewichtsbestimmung festgelegt.

Benutzt man zur Darstellung des Phenylhydrazinderivates den oben erwähnten und durch Verdunsten des zur Extraktion der wässerigen, salzsauren Mutterlaugen gebrauchten Aethers erhaltenen Rückstand, so erhält man einen Körper, der durch seine Eigenschaften und Mischzersetzungspunkt leicht mit dem oben geschilderten identifiziert werden kann.

0,1543 g Substanz: 0,4138 g CO_2; 0,0885 g H_2O.
0,1341 g Substanz: 13,12 ccm N (15°, 756 mm).

Berechnet für $C_{26}H_{26}O_2N_4$ und $C_{13}H_{13}ON_2$:	Gefunden:
C 73,2	73,1
H 6,1	6,4
N 13,2	13,1

Molekulargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode.

0,4400 g Substanz ergeben in 20 g Eisessig gelöst eine Depression von 0,204°.

Molekulargewicht:

Berechnet für $C_{26}H_{26}O_2N_4$:	Gefunden:
426	421

Der in konzentrierter Salzsäure suspendiert gebliebene Körper, der, wie erwähnt, in einer Ausbeute von 50% des Ausgangsmaterials erhalten wurde, ist in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Verhältnismäßig leicht löst er sich in siedenden Alkalien, aus denen er aber durch Mineralsäure unverändert wieder ausgefällt wird. Nur aus viel Alkohol kann er krystallisiert werden, und es gelingt, ihn so in derben Krystallen zu gewinnen, deren Zersetzungspunkt bei 320° liegt.

0,1234 g Substanz: 0,2778 g CO_2; 0,0651 g H_2O.
0,1564 g Substanz: 0,3526 g CO_2; 0,0779 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{16}O_6$:	Gefunden:	
C 61,6	61,4	61,5
H 5,5	5,8	5,6

0,5227 g Substanz werden in 30 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge in der Siedehitze gelöst und ergeben nach dem Abkühlen mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure (12,1 ccm) zurücktitriert, einen Verbrauch von 17,9 ccm Alkali.

Berechnet für $C_{15}H_{16}O_6$:	Gefunden:
18,0	17,9

Silbersalz des mit konzentrierter Salzsäure umgelagerten und verdünntem Alkali behandelten Pikrotoxinins: $C_{15}H_{17}O_7Ag$.

0,4 g Substanz werden in etwas mehr als der auf 1 Mol. berechneten Menge $^1/_{10}$-N.-Kalilauge gelöst, mit der entsprechenden Menge $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure neutralisiert und mit 0,3 g festem Silbernitrat versetzt. Beim Umschütteln entsteht in einer Ausbeute von 0,3 g ein flockiger, leicht gelb gefärbter Niederschlag, der abgesaugt, vor Licht geschützt getrocknet und ohne weitere Reinigung analysiert wird.

0,1352 g Substanz: 0.2136 g CO_2; 0.0507 g H_2O; 0.0348 g Ag.
0.1567 g Substanz: 0,2482 g CO_2; 0,0587 g H_2O; 0.0404 g Ag.

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_7Ag$:	Gefunden:	
C 43,2	43,2	43,1
H 4,1	4,2	4,2
Ag 25,9	25,8	25,8

Die im experimentellen Teil angeführten Drehungen sind, soweit nichts anderes bemerkt ist, in absolut alkoholischer Lösung ausgeführt.

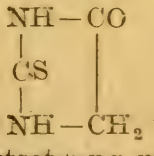
Als Indikator für die Titrationen wurde Phenolphthalein benutzt.

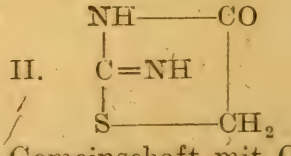
Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

263. Ueber das Pseudo-Thiohydantoin[1]).

Von Ernst Schmidt.

Als Pseudo-Thiohydantoin wird eine Verbindung bezeichnet, welche leicht als Hydrochlorid in sehr guter Ausbeute bei der Einwirkung von Monochloressigsäure auf Thioharnstoff gebildet wird. Die anfänglich von J. Volhard[2]) für dieses Reaktionsprodukt aufgestellte, dem Hydantoin entsprechende Formel I ist später, unter Berücksichtigung seiner Bildung aus Thioglykolsäure und Cyanamid, sowie seiner Spaltung beim Erhitzen mit Barytwasser in Thioglykolsäure und Dicyandiamid, durch die Formel II ersetzt worden:

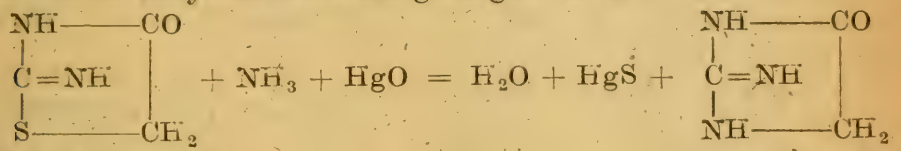
I. 

II. 

Bei der Fortsetzung meiner, in Gemeinschaft mit G. Korndörfer[3]), M. Schenck[4]), G. Kunze[5]), C. Henzerling[6])

[1]) Dieses Archiv **1918**, 308.
[2]) Annal. d. Chem. **166**, 384.
[3]) Dieses Archiv **1904**, 620, 641.
[4]) Ibidem **1910**, 376, 598.
[5]) Ibidem **1910**, 578.
[6]) Ibidem **1910**, 594.

und W. Hennig[1]) ausgeführten Untersuchungen über die alkylierten Glykocyamidine, bzw. über die Isomeren und Homologen des Kreatinins, erschien mir das Pseudo-Thiohydantoin für die Lösung gewisser Isomeriefragen ein erhebliches Interesse zu beanspruchen. War doch bereits durch die Untersuchungen von A. W. Hofmann[2]) und später von M. Schenck[3]) ermittelt, daß sich in den alkylierten Thioharnstoffen durch Entschwefelung in ammoniakalischer Lösung das Schwefelatom durch die Imidgruppe NH ersetzen läßt und hierdurch alkylierte Thioharnstoffe in die entsprechenden Guanidine verwandelt werden können. Würde sich diese Reaktion auch bei dem Pseudo-Thiohydantoin und seinen Alkylderivaten zur Anwendung bringen lassen, so wäre bei der leichten Zugänglichkeit dieser Verbindungen die Möglichkeit gegeben, auf einfache und bequeme Weise zu dem Glykocyamidin und seinen Alkylderivaten zu gelangen, z. B.:



Pseudo-Thiohydantoin — Glykocyamidin

Für die Gewinnung des Glykocyamidins selbst würde diese Reaktion allerdings nur von geringer praktischer Bedeutung sein, da sich diese Base, wie ich früher gezeigt habe, glatt aus dem Glykocyamin[4]), welches leicht nach dem Verfahren von Nencki und Sieber[5]) durch Einwirkung von Glykokoll auf Guanidinkarbonat erhältlich ist, darstellen läßt. Anders liegen jedoch die Verhältnisse für die Gewinnung der alkylierten Glykocyamidine, des Kreatinins und verwandter Basen, da hierbei die Reaktion von Nencki und Sieber erheblichen Schwierigkeiten begegnet.

Die Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins im Sinne obiger Gleichung erschien von vornherein leicht realisierbar zu sein, als nach den Angaben von J. Volhard (l. c.) dasselbe zwar durch Kochen mit Bleioxyd und Quecksilberoxyd allein nicht entschwefelt werden kann, sehr leicht jedoch durch Quecksilberoxyd bei Gegenwart von Ammoniak. Aehnliche Angaben finden sich über das Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins auch in einer Abhandlung von R. Maly[6]). Nach den Beobachtungen dieses Forschers verursacht Bleiacetat in der Lösung des Pseudo-Thiohydantoins keine Fällung, setzt man aber Kalilauge zu, so scheidet sich beim Kochen langsam Schwefelblei ab. Quecksilberchlorid fällt wässerige Pseudo-Thiohydantoinlösung nicht, wogegen bei Gegenwart von Alkali sich viel Schwefelquecksilber bildet. Kochen mit Quecksilberoxyd allein soll dagegen den Schwefel nicht aus dieser Verbindung auslösen, während dies bei der Muttersubstanz

[1]) Inauguraldissertation, Marburg 1912.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **2**, 601.
[3]) Dieses Archiv **1909**, 482; **1911**, 473.
[4]) Ibidem **1913**, 557.
[5]) Journ. f. prakt. Chem. **125**, 477.
[6]) Annal. d. Chem. **168**, 134.

derselben, dem Thioharnstoff, unter diesen Umständen leicht gelingt. Auch nach den Beobachtungen von E. Mulder[1]) wird beim Erhitzen von Pseudo-Thiohydantoin mit Quecksilberoxyd und Wasser nur wenig Schwefelquecksilber gebildet, wogegen beim Kochen mit einer Lösung von Basisch-Bleiacetat eine schön gelbe, jedoch nicht näher charakterisierte Verbindung entsteht.

Bei der Prüfung der von Volhard, von Maly und von Mulder gemachten Angaben stellte sich heraus, daß frisch gefälltes Quecksilberoxyd bei gewöhnlicher Temperatur kaum, beim Erhitzen auf dem Wasserbade nur sehr langsam entschwefelnd auf das Pseudo-Thiohydantoin einwirkt. Auch bei Gegenwart von Ammoniak reagiert frisch gefälltes Quecksilberoxyd nur sehr träge auf gelöstes Pseudo-Thiohydantoin, so daß es eines längeren Stehenlassens dieser Mischung, unter häufigem Umschütteln, bedarf, ehe sich eine deutliche Schwärzung derselben bemerkbar macht. Etwas schneller erfolgt die Schwärzung, wenn dieses Gemisch im geschlossenen Rohre im Wasserbade erhitzt wird.

Die geringe Reaktionsfähigkeit, welche das Pseudo-Thiohydantoin, abweichend von den verwandten Thioverbindungen gegen Quecksilberoxyd und andere Entschwefelungsmittel zeigt, erschwerte von vornherein die Untersuchung der nach monatelanger Einwirkung allmählich gebildeten Produkte. Hierzu gesellte sich noch ein anderer Uebelstand, indem sich herausstellte, daß das primär gebildete Entschwefelungsprodukt des Pseudo-Thiohydantoins durch das im Ueberschuß angewendete Quecksilberoxyd in ammoniakalischer Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur eine weitere Zersetzung erleidet. Hierdurch findet es eine Erklärung, daß aus dem Einwirkungsprodukt des Quecksilberoxyds auf Pseudo-Thiohydantoin in ammoniakalischer Lösung an Stelle des erwarteten Glykocyamidins nur dessen Oxydationsprodukte Guanidin und Oxalsäure isoliert werden konnten.

Bei vierwöchentlichem Erhitzen des Pseudo-Thiohydantoins in wässeriger Lösung mit überschüssigem, frisch gefälltem Quecksilberoxyd wurde nur ein Teil des angewendeten Pseudo-Thiohydantoins unter Bildung von Schwefelquecksilber und Ammoniumoxalat entschwefelt, während ein anderer Teil desselben unverändert blieb.

Nach diesen Beobachtungen war es zur Realisierung der in Aussicht genommenen Ueberführung der Pseudo-Thiohydantoine in Glykocyamidine erforderlich, ein Entschwefelungsverfahren zu finden, welches in kurzer Zeit in ammoniakalischer Lösung einen vollständigen Ersatz des Schwefelatoms durch die Imidgruppe ermöglichte, ohne dabei eine weitere Zersetzung der hierbei primär gebildeten Entschwefelungsprodukte herbeizuführen. Die bezüglichen Versuche, welche ich unter Anwendung von Mercuriammoniumchlorid als Entschwefelungsmittel, sowie von Pseudo-Thiohydantoinsilber und Pseudo-Thiohydantoinblei als Ausgangsmaterial in dieser Richtung ausführte, haben jedoch bisher, wenigstens bei dem Pseudo-Thiohydantoin, auch nicht zu dem gewünschten

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 8, 1263.

Resultat geführt. Ob die anscheinend reaktionsfähigeren alkylierten Pseudo-Thiohydantoine sich unter den gleichen Versuchsbedingungen glatter entschwefeln und sich hierbei in alkylierte Glykocyamidine verwandeln lassen, sollen erst die weiteren Untersuchungen, welche mich zur Zeit in dieser Richtung noch beschäftigen, lehren.

Obschon der Hauptzweck dieser Versuche somit bisher noch nicht erreicht ist, so sind doch bei der Ausführung derselben, sowie bei dem sonstigen Studium des Verhaltens des Pseudo-Thiohydantoins mancherlei Beobachtungen gemacht, welche eines gewissen Interesses nicht entbehren. Letztere sollen, vorbehaltlich einer späteren Ergänzung, im nachstehenden zunächst mitgeteilt werden.

Experimenteller Teil.

Das für die im nachstehenden beschriebenen Untersuchungen erforderliche Pseudo-Thiohydantoin wurde im wesentlichen nach den Angaben von R. Andreasch[1]) dargestellt. Die Lösung von je 25 g Thioharnstoff in 250 ccm Wasser wurde hierzu mit 32 g Monochloressigsäure versetzt, das Gemisch alsdann auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis ammoniakalische Silbernitratlösung in einer Probe derselben keine Schwärzung mehr verursachte, und schließlich mit Ammoniaklösung bis zur schwach alkalischen Reaktion vermischt. Beim Erkalten dieser Mischung schied sich das Pseudo-Thiohydantoin direkt in farblosen, nadelförmigen Krystallen aus, die nach dem Absaugen durch einmalige Umkrystallisation aus heißem Wasser gereinigt werden konnten. Durch Eindampfen der Mutterlauge konnten noch weitere Krystallisationen dieser Verbindung erzielt werden.

Das auf diese Weise gewonnene Pseudo-Thiohydantoin entsprach in seinen Eigenschaften den Angaben, welche in der Literatur über diese Verbindung vorliegen. Zur Identifizierung desselben diente dessen Platindoppelsalz, welches bereits von Volhard (l. c.) dargestellt ist, sowie dessen Golddoppelsalz, worüber bisher keine Angaben vorliegen.

Platindoppelsalz. Das Platindoppelsalz des Pseudo-Thiohydantoins scheidet sich beim langsamen Verdunsten seiner Lösung in rotgelben, tafelförmigen Krystallen, beim raschen Erkalten seiner konzentrierten Lösung in kleinen Blättchen oder Prismen aus. In beiden Formen schmilzt das Pseudo-Thiohydantoinplatinat bei 250° noch nicht, obschon es vorher etwas zusammensintert.

0.2344 g enthielten 0.0718 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_4N_2SO, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 30.63	30.39

Golddoppelsalz. Versetzt man eine konzentrierte Lösung des Pseudo-Thiohydantoins in Salzsäure mit Goldchloridlösung, so scheidet sich alsbald ein Aurat in gelben, leicht zersetzlichen nadelförmigen Krystallen aus (A), welche in ihrer Zusammensetzung der Formel $C_3H_4N_2SO, HCl + AuCl_3$ entsprechen. Diese

[1]) Monatsh. f. Chem. 8, 424.

Krystalle sintern bei 150—160° etwas zusammen und nehmen dabei eine rote Färbung an. Ein Schmelzen dieser Krystalle tritt jedoch auch bei 250° noch nicht ein.

1. 0.2982 g enthielten 0,1308 g Au.
2. 0.2784 g enthielten 0.1214 g Au und lieferten 0.3434 g AgCl.

	Gefunden:		Berechnet für $C_3H_4N_2SO$, HCl + $AuCl_3$:
	1.	2.	
Au	43,86	43.60	43,25
Cl	—	30.89	31,13

Werden diese gelben Krystalle in heißer, mäßig verdünnter Salzsäure gelöst, so scheidet diese Lösung beim Erkalten, neben metallischem Gold, zunächst gelbe prismatische Krystalle aus, welche dieselbe Zusammensetzung besitzen, wie das direkt erhaltene Aurat A.

0,2788 g enthielten 0,123 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_3H_4N_2SO$, HCl + $AuCl_3$:
Au 44,08	43.25

Neben diesen gelben Krystallen resultieren jedoch, namentlich beim freiwilligen Verdunsten dieser Lösung, auch noch glänzende, tief rubinrot gefärbte Nadeln oder Prismen. Diese Krystalle sintern gegen 250° zusammen, ohne jedoch zu schmelzen. Werden diese, im auffallenden Lichte fast schwarz gefärbt erscheinenden Krystalle mit kaltem Alkohol übergossen, so verwandeln sie sich, unter Abscheidung von Gold, in undurchsichtige, rein gelb gefärbte Krystallmassen, die sich dann allmählich mit gelber Farbe auflösen. Die Zusammensetzung dieses zweiten Pseudo-Thiohydantoinaurats entspricht der Formel $C_3H_4N_2SO$, $AuCl_3$.

1. 0,3376 g enthielten 0,1776 g Au.
2. 0,1684 g enthielten 0,0785 g Au und lieferten 0,1682 g AgCl.

	Gefunden:		Berechnet für $C_3H_4N_2SO$, $AuCl_3$:
	1.	2.	
Au	47,04	46,62	46,98
Cl	—	24,71	25,37

Bei der leichten Zersetzlichkeit dieser Aurate des Pseudo-Thiohydantoins ist es schwierig, dieselben durch Umkrystallisieren vollständig einheitlich und frei von Goldflitterchen zu erhalten. Die Menge, in welcher die tief rubinrot gefärbten Krystalle hierbei auftreten, hängt von Zufälligkeiten ab. Nur einmal ist es mir gelungen, dieselben durch direkte Ausscheidung frei von gelben Krystallen zu erhalten (Analyse 1).

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins gegen Bleiacetat.

Wird die wässerige Lösung des Pseudo-Thiohydantoins mit Bleiacetatlösung versetzt, so tritt, wie schon Maly (l. c.) angibt, keine Fällung ein. Auch auf Zusatz von Bleiessig (D. A.-B. 5) erfolgt nur eine Trübung, jedoch keine Fällung. Wird der Bleiessig aber zuvor mit etwas Ammoniaklösung versetzt, so ruft derselbe direkt eine weiße, im wesentlichen aus Pseudo-Thiohydantoinblei, $C_3H_2N_2SOPb$, bestehende Fällung hervor.

0.2788 g dieses weißen, sorgfältig ausgewaschenen und getrockneten Niederschlages lieferten 0.270 g $PbSO_4$.

	Gefunden:	Berechnet für $C_3H_2N_2SOPb$:
PbO	71.28	69.47

Wird dieser weiße Niederschlag von Pseudo-Thiohydantoinblei mit überschüssigem, zuvor mit etwas Ammoniak versetztem Bleiessig erhitzt, so nimmt derselbe, wie bereits von Mulder beobachtet wurde, eine gelbe Farbe an. Diese Farbenänderung des Bleiniederschlags ist auf einen Uebergang des Pseudo-Thiohydantoinbleis in Basisch-Pseudothiohydantoinblei zurückzuführen.

0.2985 g des gelben, sorgfältig ausgewaschenen und getrockneten Niederschlages lieferten 0.3241 g $PbSO_4$.

	Gefunden:	Berechnet für $C_3H_2N_2SOPb + PbO$:
PbO	82.24	81.98

Wird das Basisch-Pseudothiohydantoinblei mit der Flüssigkeit, aus welcher es zur Ausscheidung gelangte, einige Zeit gekocht, so geht die rein gelbe Farbe desselben in Graugelb über, indem sich dem Niederschlage etwas Schwefelblei beimischt. Rascher und in bei weitem größeren Umfange vollzieht sich die Bildung von Schwefelblei, wie bereits von Maly (l. c.) angegeben ist, wenn die wässerige Lösung des Pseudo-Thiohydantoins mit Bleiacetat und Kalilauge gekocht wird. Schon nach kurzer Zeit erfolgt hierbei die Abscheidung eines schwarzbraunen Niederschlags.

Auch der durch Silbernitrat und Ammoniak erzeugte weiße Niederschlag von Pseudo-Thiohydantoinsilber nimmt bei längerem Verbleib in der betreffenden Mischung, infolge der Bildung von Schwefelsilber, zum Teil allmählich eine braunschwarze Färbung an.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins gegen Nitroprussidnatrium.

Mit Nitroprussidnatrium liefert das Pseudo-Thiohydantoin, wie bereits von Guareschi[1]) beobachtet wurde, eine sehr charakteristische Reaktion, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit der Weyl-Salkowski'schen Kreatininreaktion besitzt. Versetzt man die wässerige Lösung des Pseudo-Thiohydantoins mit einer verdünnten Lösung von Nitroprussidnatrium und hierauf mit Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion, so färbt sich die Mischung intensiv blutrot. Läßt man dieselbe hierauf stehen, bis diese Färbung nahezu verschwunden, bzw. in Rotgelb übergegangen ist und säuert dann die Flüssigkeit mit Essigsäure an, so tritt von neuem eine intensiv violettrote, sehr beständige Färbung, ähnlich der einer Permanganatlösung, auf. Es ist diese Reaktion von solcher Empfindlichkeit, daß es mit Hilfe derselben gelingt, das Pseudo-Thiohydantoin noch in sehr geringer Menge zu identifizieren.

Wendet man bei dieser Nitroprussidreaktion an Stelle von Ammoniak Natronlauge an, so treten im wesentlichen die gleichen Farbenerscheinungen auf. Die blutrote Färbung der alkalischen Lösung ist hier noch intensiver als bei der Anwendung von Ammoniak, jedoch ist die nach dem Ansäuern mit Essigsäure eintretende Violettfärbung weniger stark und schön, sowie vor allem

[1]) Jahresb. d. Chem. 1887, 2442.

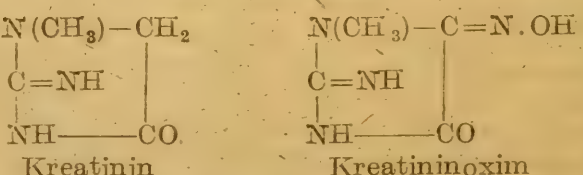
weniger beständig. In letzterem Falle tritt nach dem Ansäuern mit Essigsäure, infolge der Bildung einer dem Berlinerblau nahestehenden Verbindung, alsbald eine Blaufärbung und allmählich eine Ausscheidung einer gelben, pulverigen Verbindung ein. Von letzterer Verbindung konnte noch eine weitere Menge dadurch gewonnen werden, daß die von der direkten Ausscheidung getrennte, blau gefärbte Flüssigkeit zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Salzsäure von 25% behandelt wurde. Hierbei resultierte eine tief gelb gefärbte Flüssigkeit, welche leicht von den ungelöst bleibenden, blau gefärbten Zersetzungsprodukten des Nitroprussidnatriums getrennt werden konnte. Durch Neutralisation mit Ammoniak konnte dann aus dieser gelb gefärbten Lösung das betreffende Reaktionsprodukt als ein gelbes Pulver abgeschieden werden.

Nach diesen Vorversuchen habe ich dann zur Gewinnung einer etwas größeren Menge jener gelb gefärbten Verbindung je 2 g Pseudo-Thiohydantoin in 100 ccm Wasser gelöst, diese Lösung hierauf mit 3 g Nitroprussidnatrium, welches zuvor in wenig Wasser gelöst worden war, versetzt und alsdann der Mischung 20—25 ccm Natronlauge unter Abkühlung zugefügt. Nachdem diese Flüssigkeit dann eine gelbbraune Färbung angenommen hatte, wurde dieselbe mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und zur Klärung beiseite gestellt. Die weitere Verarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgte schließlich nach obigen Angaben. Die Reinigung des auf diese Weise erhaltenen Produktes gelangte zum Teil durch Umkrystallisieren aus siedendem Wasser, zum Teil durch Lösen in wenig starker Salzsäure und Ausfällen durch Wasser oder Alkohol zur Ausführung.

Das Reaktionsprodukt bildete ein blaßgelbes, in Alkohol unlösliches, in kaltem Wasser sehr wenig lösliches Pulver. In starker Salzsäure, sowie in ätzenden Alkalien löste es sich leicht mit intensiv gelber bzw. rotgelber Farbe. Im Kapillarrohr erhitzt, trat Zersetzung, jedoch kein eigentliches Schmelzen ein.

Bei der Aehnlichkeit, welche zwischen der Weyl-Salkowski'schen Kreatininreaktion und dem Verhalten des Nitroprussidnatriums gegen Pseudo-Thiohydantoin obwaltet, lag die Vermutung nahe, daß auch in dem Reaktionsverlauf chemisch ein gewisser Zusammenhang existieren müsse. Dies ist, wie die weitere Untersuchung dieser gelb gefärbten Verbindung lehrte, auch tatsächlich der Fall.

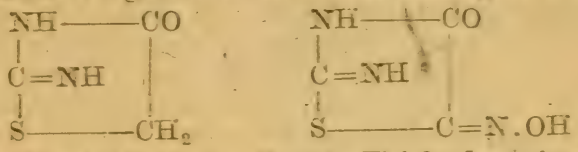
Wie die Versuche, welche ich in Gemeinschaft mit W. Hennig ausführte[1]), gezeigt haben, wird bei der Weyl-Salkowski-schen Kreatininreaktion als Endprodukt Kreatininoxim gebildet:



Kreatinin Kreatininoxim

[1]) Dieses Archiv 1912, 345.

In der gelb gefärbten Verbindung, welche unter denselben Versuchsbedingungen aus dem Pseudo-Thiohydantoin gebildet wird, liegt das von Maly[1]) durch Einwirkung von Salpetrigsäureanhydrid auf Pseudo-Thiohydantoin erhaltene und von Andreasch[2]) als Pseudo-Thiohydantoinoxim charakterisierte Produkt vor, wie ein direkter Vergleich beider Verbindungen lehrte:



Pseudo-Thiohydantoin Pseudo-Thiohydantoinoxim

Beide Verbindungen stimmen in dem Verhalten ihrer Baryumverbindungen, sowie in dem Verhalten gegen Silbernitrat und gegen Ferrosulfat durchaus überein. Auch beim Erhitzen der durch Einwirkung von Nitroprussidnatrium auf Pseudo-Thiohydantoin erhaltenen Verbindung mit Salzsäure auf 115—120° erfolgte, ebenso wie bei der von Maly und von Andreasch erhaltenen Verbindung, entsprechend den bezüglichen Beobachtungen von Andreasch, ein Zerfall in Oxalsäure, Kohlensäureanhydrid, Ammoniak und Hydroxylamin. Beide Verbindungen sind somit als Oxime, bezüglich als Isonitroso-Pseudothiohydantoine anzusprechen.

Das Pseudo-Thiohydantoin stellt sich in der Oximbildung dem ε-Methylthiohydantoin zur Seite, welches, wie meine früheren Versuche[3]) gezeigt haben, sowohl durch Einwirkung von Salpetrigsäureanhydrid, als auch durch Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung leicht in ε-Methylthiohydantoinoxim übergeführt werden kann.

Im Anschluß an das Studium der Einwirkung des Nitroprussidnatriums auf Pseudo-Thiohydantoin habe ich die Versuche, welche ich in der gleichen Richtung bei dem ε-Methylthiohydantoin ausführte (l. c.) wiederholt und hierbei durch direkten Vergleich konstatiert, daß das durch Einwirkung von Salpetrigsäureanhydrid gebildete Oxim auch hier mit der bei der Nitroprussidnatriumreaktion erhaltenen Verbindung identisch ist. Beide Oxime schmelzen unter lebhaftem Aufschäumen bei 218—219°. Bei wiederholtem Eindampfen mit Salzsäure auf dem Wasserbade werden beide Oxime glatt in Hydroxylamin und Methyl-Thioparabansäure vom Schmelzpunkt 107—108° gespalten. Beide Oxime kommen daher durch die nachstehende Formel zum Ausdruck:

ε-Methylthiohydantoin ε-Methylthiohydantoin-Oxim

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 967.
[2]) Monatsh. f. Chem. **6**, 821.
[3]) Dieses Archiv **1912**, 339.

Bei der großen Aehnlichkeit, welche das Pseudo-Thiohydantoin und das ε-Methylthiohydantoin in dem Verhalten gegen Nitroprussidnatrium zeigen, muß die Verschiedenheit auffallen, welche in dem Verhalten beider Verbindungen gegen Quecksilberoxyd obwalten. Während aus dem Pseudo-Thiohydantoin, wie aus den nachstehenden Versuchen hervorgeht, das Schwefelatom durch frisch gefälltes Quecksilberoxyd nur schwierig und sehr langsam entfernt werden kann, wird das ε-Methylthiohydantoin sowohl in wässeriger, als auch in alkoholischer Lösung hierdurch leicht, besonders bei Gegenwart von Ammoniak entschwefelt. Die Untersuchung der hierbei gebildeten Produkte ist noch nicht zum Abschluß gelangt; ich werde später hierüber berichten.

Das Methyl-Pseudothiohydantoin und das Dimethyl-Pseudothiohydantoin liefern mit Nitroprussidnatrium ähnliche Farbenreaktionen wie das Pseudo-Thiohydantoin.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins gegen Quecksilberoxyd.

Fügt man zu der heiß bereiteten wässerigen Lösung des Pseudo-Thiohydantoins etwas frisch gefälltes Quecksilberoxyd, so verschwindet die rotgelbe Farbe desselben vollständig, indem sich weißes Pseudo-Thiohydantoinquecksilber ausscheidet. Setzt man alsdann der Mischung weitere Mengen von Quecksilberoxyd zu, so ist nach wochenlangem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur kaum eine Graufärbung derselben zu bemerken. Auch beim Erhitzen dieses Gemisches auf dem Wasserbade tritt nur sehr langsam eine Bildung von Schwefelquecksilber ein. Als eine Lösung von 5 g Pseudo-Thiohydantoin in 300 ccm Wasser mit einer entsprechenden Menge von frisch gefälltem Quecksilberoxyd vier Wochen lang unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade erhitzt wurde, war in der Mischung noch unverändertes Quecksilberoxyd und Pseudo-Thiohydantoin vorhanden, wie zunächst die Nitroprussidreaktion und weiter die Untersuchung des Reaktionsproduktes lehrte. Mit dem Eintritt der Schwefelquecksilberbildung setzte gleichzeitig eine schwache Ammoniakentwickelung ein.

Bei der weiteren Untersuchung der von dem Schwefelquecksilber und Quecksilberoxyd abfiltrierten und durch Auswaschen desselben mit heißem Wasser erhaltenen, fast neutral reagierenden Lösung stellte sich zunächst heraus, daß dieselbe quecksilberhaltig war. Weiter ergab sich, daß dieselbe Oxalsäure und Ammoniak in größerem Umfange, sowie unverändert gebliebenes Pseudo-Thiohydantoin enthielt. Zur Ermittelung von weiteren Umwandlungsprodukten des Pseudo-Thiohydantoins wurde diese Lösung zunächst durch Schwefelwasserstoff von Quecksilber befreit, dann der Schwefelwasserstoff durch Eindampfen verjagt und die restierende, gelbbraun gefärbte Lösung nach dem Entfärben mit Tierkohle und weiterer Konzentration der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich zunächst farblose, durchsichtige, tafelförmige Krystalle aus, welche sich bei der weiteren Prüfung als Ammoniumtetraoxalat, $(NH_4)\,HC_2O_4 + H_2C_2O_4 + 2\,H_2O$, erwiesen.

0.304 g verloren bei 100° 0,0476 g an Gewicht und erforderten zur Sättigung 39,2 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

	Gefunden:	Berechnet für $(NH_4)HC_2O_4 + H_2C_2O_4 + 2\,H_2O$
H_2O	15.67	15,45
KOH	72,3	72,2

Bei der Verdunstung der Mutterlauge erfolgte nur noch eine weitere Abscheidung von dieser Verbindung, sowie von unverändertem Pseudo-Thiohydantoin und etwas Oxalsäure. Eine Bildung von Hydantoin, bzw. von Hydantoinsäure, konnte ich hierbei nicht beobachten.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins gegen Quecksilberoxyd in ammoniakalischer Lösung.

Um das Pseudo-Thiohydantoin in Glykocyamidin überzuführen, wurden je 5 g davon in einem Gemisch von 75 g wässerigem Ammoniak von 30% und 75 g alkoholischem Ammoniak von 10% in einer mit gut schließendem Glasstopfen verschlossenen Flasche durch mäßiges Erwärmen gelöst und diese Lösung dann nach dem Erkalten mit einem Ueberschuß von frisch gefälltem, gut abgetropftem Quecksilberoxyd versetzt. Obschon dieses Gemisch täglich wiederholt umgeschüttelt wurde, war zunächst kaum der Eintritt einer Entschwefelung zu bemerken. Erst nach Verlauf von mehreren Tagen trat bei gewöhnlicher Temperatur allmählich eine schwache Graufärbung des Quecksilberoxyds ein, die in dem Maße zunahm, als diese Mischung weiter sich selbst überlassen wurde. Als nach etwa vier Monate langer Aufbewahrung die Schwarzfärbung der täglich wiederholt umgeschüttelten Mischung nicht mehr an Intensität zunahm, wurde das gebildete Schwefelquecksilber im Verein mit dem noch unverändert gebliebenen Quecksilberoxyd abfiltriert, mit heißem Wasser ausgewaschen und hierauf das erzielte Filtrat durch Eindampfen von Ammoniak befreit. Zu diesen Versuchen wurden 15 g Pseudo-Thiohydantoin verwendet.

Um auch die möglicherweise in dem abfiltrierten Gemisch von Schwefelquecksilber und Quecksilberoxyd noch verbliebenen Anteile des Reaktionsproduktes zu isolieren, wurde dasselbe in Wasser suspendiert und in der Wärme mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die hierdurch erzielte Lösung wurde, nach dem Verjagen des Schwefelwasserstoffes, alsdann mit dem ersten, von Ammoniak befreiten Filtrat vereinigt. Da letzteres sich als quecksilberhaltig erwies, wurde es mit Salzsäure angesäuert und mit Schwefelwasserstoff behandelt.

Beim langsamen Verdunsten der genügend eingedampften Gesamtlösung schieden sich zunächst lange, farblose, zum Teil ziemlich kompakte Prismen und Nadeln aus. Dieselben schmolzen im lufttrockenen Zustande bei 100°. Bei allmählich gesteigerter Temperatur verloren diese Krystalle im Wassertrockenschranke 27,71% an Gewicht; für Oxalsäure, $C_2H_2O_4 + 2\,H_2O$, berechnen sich 28,57%.

Auch durch das Verhalten gegen Calciumsalze, sowie gegen Silbernitrat und Ammoniak kennzeichnete sich die vorliegende Verbindung als Oxalsäure.

0,3473 g des Silbersalzes lieferten 0,3268 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_2O_4Ag_2$:
Ag 70,82	71,0

Nach diesen Beobachtungen wurde die restierende Mutterlauge unter Zusatz von etwas Salzsäure zur Trockne verdampft und der Rückstand, zur Entfernung der Oxalsäure, so lange mit Aether extrahiert, als noch etwas in Lösung ging. Der Verdunstungsrückstand der ätherischen Auszüge bestand ebenfalls nur aus Oxalsäure.

Bei der Ueberführung des von Oxalsäure befreiten Rückstandes in ein Golddoppelsalz resultierten bei langsamer Verdunstung lange, glänzende Nadeln, welche bei 250° noch nicht schmolzen. Dieselben bestanden aus Guanidingoldchlorid.

0,1944 g enthielten 0,0959 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $CN_3H_5, HCl + AuCl_3$:
Au 49.33	49,40

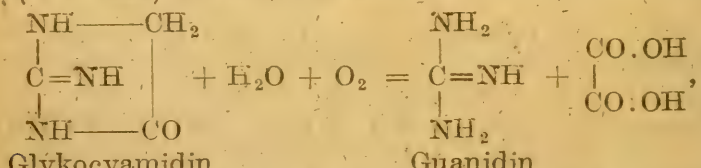
Das aus diesem Aurat dargestellte Platindoppelsalz bildete rotgelbe, säulenförmige Krystalle.

0,1954 g enthielten 0,072 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(CN_3H_5, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 36,84	36,87

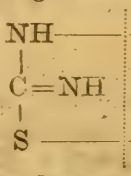
Die letzten Mutterlaugen des Guanidingoldchlorids lieferten bei der weiteren Verdunstung nur noch Ammoniumgoldchlorid.

Bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins durch Quecksilberoxyd in ammoniakalischer Lösung war somit nicht das erwartete Glykocyamidin, sondern nur Guanidin und Oxalsäure gebildet worden. Ob diese Verbindungen jedoch unter dem Einfluß des nur sehr langsam entschwefelnd wirkenden und daher zumeist in beträchtlichem Ueberschuß vorhandenen Quecksilberoxyd als Oxydationsprodukte von primär gebildetem Glykocyamidin (s. S. 228) entstanden sind:



Glykocyamidin Guanidin

oder ob das Pseudo-Thiohydantoin unter diesen Versuchsbedingungen direkt eine Spaltung erfährt:



und die Spaltungsprodukte dann weiter in Guanidin und Oxalsäure übergeführt werden, konnte ich experimentell bisher nicht feststellen.

Nach Dessaignes[1]) wird sowohl das Kreatin, als auch das Kreatinin in wässeriger Lösung durch Erhitzen mit Quecksilberoxyd in Methylguanidin und Oxalsäure übergeführt. Es war daher wohl anzunehmen, daß auch die Grundsubstanzen dieser beiden Verbindungen, das Glykocyamin und das Glykocyamidin, unter den gleichen Versuchsbedingungen in Guanidin und Oxalsäure verwandelt werden. Nach den Beobachtungen, welche ich bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins in ammoniakalischer Lösung durch Quecksilberoxyd machte, mußte es jedoch den Anschein gewinnen, als ob sich jene Oxydation nicht nur beim Erhitzen, sondern direkt auch schon bei gewöhnlicher Temperatur vollzieht. Dies ist in der Tat der Fall.

Wird eine Lösung des Glykocyamidins in wenig Wasser, entsprechend den bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins gewählten Versuchsbedingungen mit starker wässeriger und alkoholischer Ammoniaklösung, sowie hierauf mit einer entsprechenden Menge von frisch gefälltem Quecksilberoxyd versetzt, so tritt bei gewöhnlicher Temperatur schon nach sehr kurzer Zeit eine Schwärzung durch ausgeschiedenes metallisches Quecksilber ein, die bereits nach Verlauf von 12—24 Stunden beendet ist. Wird die Lösung alsdann zur Entfernung des Ammoniaks auf ein kleines Volum und hierauf nach Zusatz von Salzsäure zur Trockne verdampft, so verbleibt ein weißer, krystallinischer Rückstand, welchem durch Behandlung mit Aether Oxalsäure in reichlicher Menge entzogen werden kann. Das Ungelöste liefert hierauf mit Goldchlorid das in langen, glänzenden Nadeln krystallisierende Aurat des Guanidins in entsprechender Ausbeute.

0.1763 g enthielten 0.0863 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $CN_3H_5 . HCl + AuCl_3$:
Au 49,52	49,40

Die gleiche Oxydation erleidet das Glykocyamidin durch frisch gefälltes Quecksilberoxyd bei gewöhnlicher Temperatur auch in rein wässeriger Lösung, jedoch vollzieht sich dieselbe hier etwas langsamer als bei Gegenwart von Ammoniak.

Auch das Kreatinin erleidet nicht nur beim Erhitzen mit Quecksilberoxyd, sondern bereits bei gewöhnlicher Temperatur unter obigen Bedingungen leicht eine entsprechende Oxydation, indem es hierbei Oxalsäure und Methylguanidin liefert. Letzteres wurde durch Ueberführung in das in Prismen krystallisierende, bei 200° schmelzende, ziemlich schwer lösliche Golddoppelsalz identifiziert.

0,1559 g enthielten 0,0742 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_2N_3H_7 . HCl + AuCl_3$:
Au 47,59	47,72

In dem Reaktionsverlauf, welcher sich bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd in ammoniakalischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur vollzieht, war bei dem Glykocyamidin und dem Kreatinin nur insofern ein geringer Unterschied zu verzeichnen,

[1]) Jahresb. d. Chem. 1854, 681 und 1855, 730.

als die schließlich resultierende ammoniakalische Lösung bei dem Kreatinin etwas Quecksilber enthielt, während dies bei dem Glykocyamidin nicht der Fall war.

Da es nicht ausgeschlossen war, daß die Natur des Lösungsmittels einen Einfluß auf den Reaktionsverlauf bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins in ammoniakalischer Lösung ausübt, habe ich dieselbe auch unter Anwendung einer wässerigen Ammoniaklösung von 30% in sonst gleicher Weise zur Ausführung gebracht, ohne jedoch hierbei zu einem anderen Resultat zu gelangen.

Zur Vermeidung eines beträchtlichen Ueberschusses an Quecksilberoxyd, durch welchen vielleicht das bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins primär gebildete Glykocyamidin zu Guanidin und Oxalsäure bedingt sein konnte, wurde bei einem weiteren Versuche die Lösung von 5 g Pseudo-Thiohydantoin in 125 g alkoholischem Ammoniak von 10% und 125 g wässerigem Ammoniak von 30% mit 10 g trockenem, gelbem Quecksilberoxyd, welches zuvor auf das Feinste mit Ammoniaklösung verrieben worden war, versetzt und das Gemisch in einer verschlossenen Flasche auf 40—50° erhitzt. Hierbei trat zwar alsbald eine grauschwarze Färbung des Quecksilberoxyds auf, jedoch bedurfte es einer mehr als achttägigen Erwärmung, ehe die anfänglich quecksilberhaltige Lösung beim weiteren Erhitzen kein Quecksilbersulfid mehr ausschied. Als letzteres nicht mehr der Fall war, wurde die rötlich gefärbte Lösung von dem zum Teil als Zinnober abgeschiedenen Schwefelquecksilber abfiltriert, letzteres mit heißem Wasser ausgewaschen und die vereinigten Filtrate dann zur Trockne verdampft.

Der Verdampfungsrückstand (R) erwies sich frei von Quecksilber, ebensowenig konnte in demselben unverändertes Pseudo-Thiohydantoin durch die Nitroprussidreaktion (s. S. 231) nachgewiesen werden. Dagegen enthielt das Reaktionsprodukt Oxalsäure in beträchtlicher Menge, sowie eine schwefelhaltige, bisher nicht näher charakterisierte Substanz. Silbernitrat rief in einer Probe der wässerigen Lösung dieses Verdampfungsrückstandes, nach Zusatz von wenig Ammoniak, eine blaßgelbe Fällung hervor, die sich in einem Ueberschuß von Ammoniak mit brauner Farbe löste.

Zur weiteren Prüfung wurde der Verdampfungsrückstand (R) mit Salzsäure durchfeuchtet und nach erneutem Eintrocknen zunächst durch wiederholte Extraktion mit Aether von Oxalsäure befreit. Das Ungelöste wurde alsdann in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, die Lösung mit Goldchlorid versetzt und die von den hierdurch abgeschiedenen braunen Flocken abfiltrierte Flüssigkeit der freiwilligen Verdunstung im Exsikkator überlassen. Hierbei wurden sehr beträchtliche Mengen von Guanidingoldchlorid in langen, glänzenden Nadeln (Goldgehalt 49,37%) gewonnen. Eine Ausscheidung von Glykocyamidingoldchlorid konnte jedoch auch hier nicht beobachtet werden. Aus den letzten Mutterlaugen gelangten zwar allmählich nadelförmige, sehr leicht lösliche Krystalle in geringer Menge zur Abscheidung, jedoch bestanden dieselben aus Harnstoff. Nach Entfernung des Golds durch Schwefel-

wasserstoff lieferte der Verdampfungsrückstand mit Xanthydrol-Eisessig direkt einen krystallinischen Niederschlag, aus welchem leicht reiner Harnstoff vom Schmelzpunkt 133° [1]), sowie Harnstoffnitrat in charakteristischer Form isoliert werden konnte.

Der Reaktionsverlauf war somit auch bei obigem Entschwefelungsversuche im wesentlichen der gleiche wie bei den früheren, unter Anwendung von feuchtem Quecksilberoxyd und Ammoniaklösung ausgeführten.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins gegen Quecksilberchlorid in ammoniakalischer Lösung.

Nachdem sich herausgestellt hatte, daß bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins durch Quecksilberoxyd bei Gegenwart von Ammoniak nicht das Glykocyamidin selbst, sondern nur dessen Oxydationsprodukte, Guanidin und Oxalsäure, gebildet werden, habe ich nach einigen Vorversuchen die Entschwefelung desselben zunächst unter Anwendung von Quecksilberchlorid zur Ausführung gebracht.

Zu diesem Zwecke wurden je 5 g Pseudo-Thiohydantoin in einem Gemisch von 125 g alkoholischem Ammoniak von 10% und 125 g wässerigem Ammoniak von 30% in einer mit Glasstopfen verschlossenen Flasche durch mäßiges Erwärmen gelöst und diese Flüssigkeit alsdann mit einer Auflösung von 12 g Quecksilberchlorid in Alkohol versetzt. Die hierdurch veranlaßte Ausscheidung von Mercuriammoniumchlorid nahm sehr rasch eine graue, und nach 24 stündigem Erwärmen auf etwa 50° eine tief schwarze Färbung an. Obschon die gelbliche, stark ammoniakalische Flüssigkeit, welche von dem schwarzen Niederschlage abfiltriert wurde, sich noch als stark quecksilberhaltig erwies, konnte doch eine vollständige Entschwefelung des angewendeten Pseudo-Thioharnstoffs unter obigen Bedingungen noch nicht eingetreetn sein. Es ging dies zunächst daraus hervor, daß eine Probe dieser Flüssigkeit beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr im Wasserbade eine weitere Abscheidung von Schwefelquecksilber, und zwar zum Teil in Form von Zinnober, lieferte. Ebenso erfolgte eine weitere Abscheidung von schwarzem Schwefelquecksilber, als eine andere Probe dieser Flüssigkeit, nach Zusatz von alkoholischer Quecksilberchloridlösung, nur in einem mit Trichter verschlossenen Kolben bei etwa 50° so lange erhitzt wurde, bis der Geruch nach Ammoniak nahezu verschwunden war. Nach diesen Vorproben erschien es am einfachsten zu sein, den Rest des Reaktionsproduktes noch je mit einer alkoholischen Lösung von 5 g Quecksilberchlorid zu versetzen und das Gemisch dann in letzterer Weise zu behandeln.

Das aus 10 g Pseudo-Thiohydantoin erhaltene, gelblich gefärbte Reaktionsprodukt erwies sich, ebenso wie das unter Anwendung von Quecksilberoxyd gewonnene, als quecksilberhaltig. Auch bei diesem Versuch wurde das gebildete Schwefelquecksilber zur Isolierung von etwa noch beigemengten Zersetzungsprodukten des Pseudo-Hydantoins in Wasser suspendiert und das Gemisch

[1]) Dieses Archiv 1917, 341.

dann in der Wärme mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die hierdurch erzielte Flüssigkeit wurde hierauf mit dem Hauptprodukt vereinigt und das mit Salzsäure angesäuerte Gemisch, nach Entfernung des gelösten Quecksilbers, auf ein mäßiges Volum eingedampft.

Da eine Probe dieser Lösung eine starke Oxalsäurereaktion, mit Quecksilberchlorid und Natriumacetat dagegen nur eine geringe Ausscheidung lieferte, so schien auch unter diesen Versuchsbedingungen eine Bildung von Glykocyamidin kaum erfolgt zu sein. Die schwach saure Flüssigkeit wurde daher zur Isolierung der entstandenen Reaktionsprodukte zur Trockne verdampft und der Rückstand zunächst wiederholt mit Aether extrahiert. Beim Verdunsten dieser Auszüge verblieb Oxalsäure in beträchtlicher Menge. Das vom Aether nicht Gelöste, welches nach der Nitroprussidreaktion (s. S. 231) zu urteilen, noch etwas unverändertes Pseudo-Thiohydantoin enthielt, wurde dann zur Beseitigung der Hauptmenge des darin enthaltenen Chlorammoniums wiederholt mit erwärmtem Alkohol ausgezogen, diese Auszüge verdunstet, der Rückstand von neuem mit heißem Alkohol extrahiert und die Lösung abermals verdunstet. Der Verdunstungsrückstand wurde hierauf mit Goldchloridlösung versetzt und die Lösung im Exsikkator verdampft. Hierbei schied sich das in Wasser ziemlich schwer lösliche Guanidingoldchlorid in langen, glänzenden Nadeln in größerer Menge aus. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem, salzsäurehaltigem Wasser lieferte dasselbe folgende analytische Daten:

0.291 g enthielten 0.194 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $CN_3H_5, HCl + AuCl_3$:
Au 49,48	49,40

Eine Abscheidung des in Wasser sehr leicht löslichen Glykocyamidinaurats konnte, nach möglichster Entfernung des Guanidinaurats, aus den Mutterlaugen nicht beobachtet werden. Auch bei der Ueberführung dieser Mutterlaugen in ein Platinat erfolgte keine Ausscheidung der leicht zu erkennenden Krystalle des Glykocyamidinplatinchlorids. Dagegen lieferten diese Mutterlaugen nach der Ausfällung des Golds bzw. Platins durch Schwefelwasserstoff und darauffolgendes langsames Verdunsten eine geringe Menge nadelförmiger, in Wasser und Alkohol sehr leicht löslicher Krystalle, welche mit Xanthydrol-Eisessig sofort einen krystallinischen Niederschlag von Xanthydrol-Harnstoff ergaben. Der aus dieser Ausscheidung isolierte Harnstoff[1]) schmolz nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Aceton bei 132—133°. Durch Salpetersäure wurde derselbe in die charakteristischen, schwer löslichen Krystalle des Harnstoffnitrats übergeführt.

Der Reaktionsverlauf, welcher sich bei der Einwirkung von Quecksilberchlorid auf ammoniakalische Lösung des Pseudo-Thiohydantoins vollzieht, ist somit im wesentlichen der gleiche wie bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd, indem auch hier hauptsächlich nur die Oxydationsprodukte des Glykocyamidins,

[1]) Dieses Archiv **1917**, 341.

Guanidin und Oxalsäure, gebildet werden. Die kleinen Mengen von Harnstoff, welche hierbei gebildet werden, dürften auf eine Entschwefelung des durch Spaltung des Pseudo-Thiohydantoins gebildeten Thioharnstoffs zurückzuführen sein.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoinsilbers in ammoniakalischer Lösung.

Das für diesen Entschwefelungsversuch erforderliche Pseudo-Thiohydantoinsilber war nach den Angaben von R. Andreasch[1]) durch Zusatz von Ammoniak zu einer wässerigen Lösung von Silbernitrat und Pseudo-Thiohydantoin dargestellt worden. Dasselbe bildete ein weißes, schweres Pulver von der von R. Andreasch angegebenen Zusammensetzung $C_3H_2Ag_2N_2SO$.

0,2062 g lieferten 0,1346 g Ag.

Gefunden:	Berechnet für $C_3H_2Ag_2N_2SO$:
Ag 65,28	65,49

Das Pseudo-Thiohydantoinsilber ist eine sehr beständige Verbindung, welche beim Erwärmen mit Wasser nur wenig verändert wird. Auch beim Erwärmen desselben mit Ammoniaklösung tritt nur langsam eine Schwärzung ein.

Zur Erzielung einer rascheren und vollständigeren Umsetzung wurde das frisch gefällte und gut abgepreßte Pseudo-Thiohydantoinsilber in einer größeren Menge wässeriger Ammoniaklösung von 25% suspendiert und dieses Gemisch dann zwölf Stunden lang in geschlossenem Rohre im siedenden Wasserbade erhitzt. Hierbei trat zwar eine Schwärzung des Reaktionsproduktes ein, jedoch war dieselbe nicht derartig, daß man aus derselben auf eine vollständige Umwandlung des Pseudo-Thiohydantoinsilbers in Schwefelsilber hätte schließen können. Letzteres war auch nicht der Fall, als dieses Gemisch auf 110—120°, bezüglich auf 120—130° erhitzt wurde. Zur weiteren Untersuchung diente das Reaktionsprodukt, welches aus Pseudo-Thiohydantoinsilber (aus 10 g Pseudo-Thiohydantoin bereitet) durch zwölfstündiges Erhitzen auf 110—120° erhalten war. Der Rohrinhalt bestand aus einer bräunlichgelben Flüssigkeit, in welcher sich eine kompakte, schwarzgraue Masse abgelagert hatte. Die Flüssigkeit, welche leicht durch Filtrieren und Auswaschen mit heißem Wasser von dieser Silberausscheidung getrennt werden konnte, enthielt Oxalsäure in beträchtlicher Menge. Dieselbe war jedoch frei von Silber. Die schwarzgraue Silberausscheidung bestand aus einem Gemisch von Schwefelsilber und fein verteiltem metallischem Silber, wie das Verhalten derselben gegen kalte verdünnte Salpetersäure und gegen Chromsäure lehrte.

Zur weiteren Untersuchung wurde dieses Reaktionsprodukt zunächst durch Eindampfen von Ammoniak und dann durch längeres Erwärmen mit frisch gefälltem Calciumkarbonat möglichst von Oxalsäure befreit. Beim weiteren Eindampfen und schließ-

[1]) Monatsh. f. Chem. 8, 415.

lichem Verdunsten der filtrierten Flüssigkeit im Exsikkator erstarrte dieselbe zu einer krystallinischen Masse, welche durch Behandeln mit Alkohol in ein leicht lösliches (L) und in ein schwer lösliches Produkt (S) zerlegt werden konnte.

Der in Alkohol schwer lösliche Teil (S) des Reaktionsproduktes bestand im wesentlichen aus Ammoniumoxalat, Pseudo-Thiohydantoin und vielleicht verwandten schwefelhaltigen Verbindungen, wie aus dem Verhalten gegen Nitroprussidnatrium hervorging. Der in Alkohol leicht lösliche Teil (L) lieferte nach dem Verdunsten des Alkohols eine strahlig-krystallinische Masse, welche die Reaktionen des Harnstoffes und des Pseudo-Thiohydantoins lieferte. Zur Isolierung des Harnstoffes wurde dieselbe daher in wenig Salpetersäure gelöst und diese Lösung dann von neuem über Aetzkalk verdunstet. Die hierbei ausgeschiedenen blätterigen Krystalle, welche in der Form und in dem Verhalten mit Harnstoffnitrat übereinstimmten, wurden hierauf gesammelt, mit Sodalösung eingedampft und wurde der trockene Rückstand schließlich wiederholt mit siedendem Aceton extrahiert. Beim Erkalten und noch mehr beim freiwilligen Verdunsten dieser Acetonlösungen schied sich Harnstoff in langen, charakteristischen, bei 133—134° schmelzenden Nadeln aus. Letztere lieferten die Biuretreaktion und wurden durch Xanthydrol-Eisessig direkt in Xanthydrol-Harnstoff vom Schmelzpunkt 264—265° verwandelt.

Die Mutterlaugen des Harnstoffnitrats wurden zur Prüfung auf Guanidin und Glykocyamidin mit Goldchloridlösung versetzt und alsdann der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich neben kompakten Krystallen von Ammoniumgoldchlorid auch lange, nadelförmige Krystalle von Guanidingoldchlorid aus. Letztere wurden durch Auslesen und Behandeln mit wenig Wasser voneinander getrennt und schließlich die schwer löslichen Nadeln des Guanidingoldchlorids durch Umkrystallisieren gereinigt. Die auf diese Weise jedoch nur in verhältnismäßig geringer Menge erhaltenen Krystalle schmolzen, in Uebereinstimmung mit dem Guanidinaurat, bei 250° nicht. Auch der Goldgehalt stand mit dem des Guanidinaurats im Einklang.

0.163 g enthielten 0.0803 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $CN_3H_5 . HCl + AuCl_3$:
Au 49.26	49.40

Glykocyamidinaurat konnte aus jenen Mutterlaugen nicht isoliert werden.

Bei der Einwirkung von Ammoniak auf Pseudo-Thiohydantoinsilber waren somit unter obigen Versuchsbedingungen, neben Schwefelsilber und metallischem Silber, als Hauptprodukte nur Harnstoff und Oxalsäure gebildet worden. Guanidin war dagegen, neben regeneriertem Pseudo-Thiohydantoin, hierbei nur in geringer Menge entstanden.

Bei dem weiteren Verfolg der Einwirkung des Ammoniaks auf Pseudo-Hydantoinsilber stellte sich heraus, daß dieses Gemisch, infolge Bildung von Schwefelsilber, sehr rasch eine Schwärzung erleidet, wenn das frisch gefällte Pseudo-Thiohydantoinsilber zu-

nächst mit einer äquivalenten Menge von feuchtem Silberkarbonat versetzt und dann mit Ammoniaklösung erwärmt wird.

Zur Kennzeichnung der unter diesen Bedingungen gebildeten Verbindungen wurde das aus 10 g Pseudo-Thiohydantoin dargestellte Pseudo-Thiohydantoinsilber im Verein mit einer entsprechenden Menge von Silberkarbonat mit Ammoniaklösung von 25% drei Tage lang in einer starkwandigen, gut verschlossenen Flasche auf 70—80° erwärmt. Die tief schwarze Ausscheidung wurde alsdann gesammelt, ausgewaschen und das stark silberhaltige Filtrat zunächst bei mäßiger Wärme von dem größten Teil des Ammoniaks befreit. Bei der hierauf folgenden annähernden Neutralisation dieser Lösung mit Salpetersäure schied sich eine beträchtliche Menge eines weißen, pulverförmigen Niederschlages aus, welcher aus Silberoxalat bestand.

0,254 g lieferten 0,240 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_2Ag_2O_4$:
Ag 71,12	71,0

Das Filtrat des Silberoxalats wurde hierauf mit Salpetersäure schwach angesäuert, alsdann bei mäßiger Wärme etwas eingedampft und schließlich der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich zunächst lange, nadelförmige Krystalle von Guanidin-Silbernitrat, $CN_3H_5, HNO_3 + AgNO_3$, aus.

0,3393 g lieferten 0,167 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $CN_3H_5, HNO_3 + AgNO_3$:
Ag 36,99	37,20

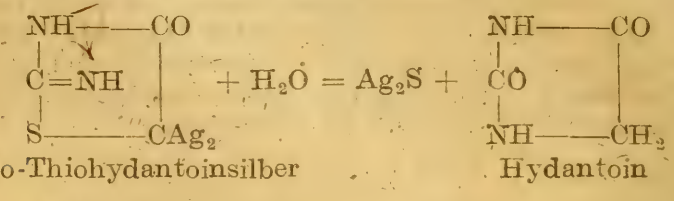
Dieses Doppelsalz lieferte, nach der Ausfällung des Silbers, mit Goldchlorid die langen, glänzenden Nadeln des Guanidinaurats (Goldgehalt 49,31%).

Mit der zweiten Krystallisation des Guanidinsilbernitrats, und noch mehr bei dem weiteren Verdunsten der hiervon getrennten Mutterlauge erfolgte eine Abscheidung von kompakten, warzenförmigen, in Wasser ziemlich schwer löslichen Aggregaten, sowie von blätterigen, in Wasser etwas leichter löslichen Krystallen. Diese Ausscheidungen wurden durch Auslesen voneinander getrennt. Die kompakten Aggregate bestanden aus Guanidinoxalat, die blätterigen Krystalle aus Guanidinnitrat.

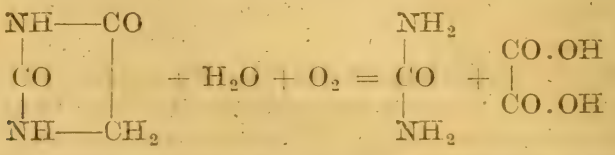
Das Pseudo-Thiohydantoinsilber hatte somit unter Mitwirkung von Silberkarbonat, bei der Entschwefelung in ammoniakalischer Lösung als wesentliche Produkte nur Guanidin und Oxalsäure geliefert.

Nach diesen Beobachtungen ist somit der Reaktionsverlauf bei der Einwirkung von Ammoniak auf Pseudo-Thiohydantoinsilber bei Gegenwart von Silberkarbonat ein wesentlich anderer, als bei der Einwirkung von Ammoniak auf Pseudo-Thiohydantoinsilber allein. Während in dem ersteren Falle, ebenso wie bei der Entschwefelung des Pseudo-Thiohydantoins durch Quecksilberoxyd oder Quecksilberchlorid in ammoniakalischer Lösung, als Zersetzungsprodukte im wesentlichen nur Guanidin und Oxalsäure gebildet werden, tritt unter letzteren Versuchsbedingungen die

Bildung von Guanidin nur in sehr geringem, dagegen die Bildung von Harnstoff in großem Umfange ein. Diese Verschiedenheit in dem Reaktionsverlauf dürfte wohl eine Erklärung darin finden, daß bei der Einwirkung von Ammoniak auf Pseudo-Thiohydantoinsilber unter molekularer Umlagerung zunächst Schwefelsilber und Hydantoin gebildet wird, welches dann unter den obwaltenden Bedingungen weiter in Harnstoff und Oxalsäure übergeht. Die Abscheidung von metallischem Silber dürfte im Zusammenhang mit letzterem Oxydationsvorgange stehen.



Pseudo-Thiohydantoinsilber — Hydantoin

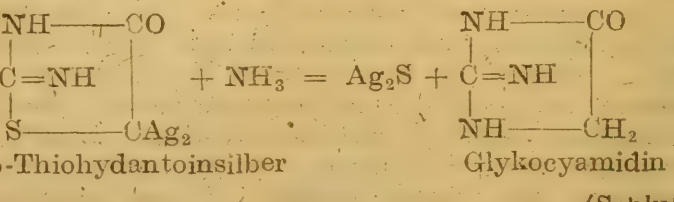


Diese Annahme würde damit im Einklang stehen, daß das Hydantoin in stark ammoniakalischer Lösung bei Gegenwart von Silberverbindungen ziemlich glatt, unter Abscheidung von metallischem Silber, in Harnstoff und Oxalsäure verwandelt wird.

Zur Feststellung dieses Verhaltens wurde Hydantoin in wässerigem Ammoniak von 25% gelöst, diese Lösung mit einer entsprechenden Menge von frisch gefälltem Silberkarbonat versetzt und das Gemisch zwölf Stunden lang im siedenden Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt enthielt dann noch Silber in Lösung, obschon sich eine sehr beträchtliche Menge des angewendeten Silberkarbonats als metallisches Silber ausgeschieden hatte. Aus der durch Eindampfen zunächst von Ammoniak und dann durch Schwefelwasserstoff von Silber befreiten Lösung konnten Harnstoff und Oxalsäure leicht in der im vorstehenden angegebenen Weise isoliert und identifiziert werden.

Auch durch Erhitzen mit Silberacetat in stark ammoniakalischer Lösung wird das Hydantoin, unter Abscheidung von metallischem Silber, in Harnstoff und Oxalsäure übergeführt.

Die kleinen Mengen von Guanidin, welche aus obigem Reaktionsprodukte des Pseudo-Thiohydantoinsilbers isoliert wurden, dürften auf eine oxydative Spaltung von intermediär gebildetem Glykocyamidin (s. S. 237) zurückzuführen sein:



Pseudo-Thiohydantoinsilber — Glykocyamidin

(Schluß folgt.)

Einzig in seiner Art!

Schilderungen der Suaheli

von Expeditionen von Wissmanns und Anderer

Aus dem Munde von Suaheli-Negern

gesammelt und übersetzt von Dr. C. Velten

XII, 308 S. 8°.

Auf schönem, holzfreiem Papier, in elegantem, solidem Ganzleinenband. Friedensausstattung. 5 Mark.

Ein sehr interessantes Geschenk für Erwachsene.

Aus dem Inhalte: Sitten und Gebräuche: Vor, bei und nach der Geburt. Bei Knaben. Bei Mädchen. Zwillinge. Ehe. Scheidung. Begräbnis. Bekleidung. Hüftenschmuck der Frauen. Blutsbrüderschaft. Ärztliche Kunst und Zauberei. Löwengeschichte. Brand im Lager. Kampf und Beraubung. Nächtliche Flucht. Anrufung der Geister. Meuterei. Taucher.

Teuerungszuschläge des Verlegers 75%, des Sortimenters 20%.

Verlag von Vandenhoeck & Ruprecht in Göttingen.

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert Wimmer**,

Apothekenbesitzer in **Kraiburg a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis **5,— Mark** und **40 Pf.** Porto

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein

BERLIN NW 87.

Bestellen Sie sofort bei Ihrem Postamt den neuen (17.) Jahrgang der

Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie

deren Heft 3 demnächst erscheinen wird.

Sie bietet übersichtliche und zuverlässige Mitteilungen aus denjenigen wissenschaftlichen und technischen Gebieten, welche die pharmazeutische Praxis unmittelbar berühren. Sie berücksichtigt unter Ausschluß rein wissenschaftlicher und fachpolitischer Abhandlungen in erster Linie die neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, Vorschriften für Defektur und Rezeptur, bringt therapeutische Mitteilungen, neue Apparate, Geräte und dergleichen mit Abbildungen.

Die Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie ist daher zu einem ständigen Berater des Apothekers geworden, der sie als Nachschlagewerk für die Praxis und für seine sowie des Arztes Information über Neuerscheinungen von Arzneimitteln heute kaum noch entbehren kann. Da zudem ihr handliches Format die Aufbewahrung erleichtert, wird sie fast täglich, auch die älteren Jahrgänge, benutzt, und immer wieder zur Hand genommen.

Postabonnement: Preis 10 M. ausschließl. Bestellgeld,
unter Kreuzband 15 M.,
Preis für das Ausland 24 Francs.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

Berlin NW 87.

Börsenbuchdruckerei Dentter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 258. Heft 4.
(Schluss des Bandes.)

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1920.

Ausgegeben den 19. Dezember 1920.

INHALT.

Seite

E. Schmidt, Ueber das Pseudo-Thiohydantoin (Schluß) 245

J. Troeger und K. Bönicke, Beiträge zur Erforschung der Angosturaalkaloide 250

J. Troeger und E. Tiebe, Versuche zum Ausbau einer volumetrischen Methoxylbestimmung 277

A. Rippel, Ueber den Einfluß der Reaktion auf die Haltbarkeit von Kokainlösungen 287

C. Mannich und H. Löwenheim, Ueber zwei neue Reduktionsprodukte des Kodeins 295

K. Feist und R. Schön, Ueber den Gerbstoff der Eichenrinde . 317

Inhaltsverzeichnis 319

Eingegangene Beiträge.

F. Reinitzer, Untersuchungen über Siambenzoë (Siaresinolsäure).

Derselbe, Ueber das Lupanolbenzoat.

P. Horrmann, Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins.

H. Kunz-Krause, Ueber die Ursache und Zusammensetzung der im Senföl entstehenden unlöslichen Ausscheidungen.

(Geschlossen den 11. XII. 1920.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie“ wird im laufenden Jahre in vier Heften erscheinen.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoinbleis in ammoniakalischer Lösung.

Das für die nachstehenden Versuche verwendete Pseudo-Thiohydantoinblei bestand im wesentlichen aus der blaßgelben Verbindung $C_3N_2SOH_2Pb + PbO$ (s. S. 231). Wird dasselbe zwölf Stunden lang im geschlossenen Rohr mit Wasser auf 110—120° erhitzt, so nimmt nur ein Teil davon infolge Bildung von Schwefelblei eine schwarze Färbung an, wogegen die Hauptmenge unverändert bleibt. Die wässerige Flüssigkeit enthält dann etwas Blei in Lösung, zeigt alkalische Reaktion und schwachen Geruch nach Ammoniak. In größerem Umfange erfolgt unter den gleichen Versuchsbedingungen die Bildung von Schwefelblei bei Gegenwart von Ammoniak.

Das gut ausgewaschene und abgesogene Pseudo-Thiohydantoinblei wurde daher für die weiteren Versuche in wässeriger Ammoniaklösung von 25%, welche sich in großem Ueberschuß befand, fein verteilt und das Gemisch hierauf fünfzehn Stunden lang in geschlossenen Röhren auf 110—120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt zeigte unter diesen Versuchsbedingungen eine gleichmäßige schwarzgraue Farbe, welche auf die Bildung eines Gemisches von Schwefelblei und fein verteiltem metallischem Blei hinwies. Das gelblich gefärbte Filtrat von dieser Ausscheidung wurde zur weiteren Prüfung zunächst durch Erwärmen von Ammoniak und hierauf durch Schwefelwasserstoff von dem in Lösung gegangenen Blei befreit. Nach dem Entfernen des Schwefelwasserstoffs durch Einleiten von Kohlensäure und Eindampfen der Flüssigkeit auf ein kleines Volum wurde das Reaktionsprodukt dann im Exsikkator der weiteren Verdunstung überlassen, wobei dasselbe allmählich zu einer strahlig-krystallinischen Masse erstarrte. Letztere wurde hierauf mit Alkohol behandelt, wodurch die Hauptmenge (A) gelöst, der kleinere Teil dagegen als eine klebrige Masse (B) ungelöst blieb.

Beim freiwilligen Verdunsten der hierbei erzielten alkoholischen Lösung (A) bildeten sich zum Teil lange, nadelförmige, zum Teil auch kompakte, säulenförmige Krystalle, welche in dem Aeußeren, dem Schmelzpunkt (112°) und in dem sonstigen Verhalten mit dem des Harnstoffs übereinstimmten. Durch Umkrystallisieren aus siedendem Aceton erhöhte sich der Schmelzpunkt dieser Krystalle auf 113—114°.

0.2372 g dieser Krystalle lieferten nach Kjeldahl 0.11046 g N.

Gefunden:	Berechnet für $CO(NH_2)_2$:
N 46 55	46.66

Das aus einem Teil dieser Krystalle dargestellte, schwer lösliche Nitrat zeigte die typischen Formen des Harnstoffnitrats.

0.1739 g erforderten zur Neutralisation 14,1 ccm Normal-Kalilauge (Phenolphthalein als Indikator).

Gefunden:	Berechnet für $CO(NH_2)_2 . HNO_3$:
HNO_3 51,08	51.22

Die Mutterlaugen des Harnstoffs enthielten eine kleine Menge Guanidin und Pseudo-Thiohydantoin, wie aus dem Verhalten gegen Goldchlorid, bzw. gegen Nitroprussidnatrium hervorging.

Der in Alkohol schwer lösliche Teil (B) des Reaktionsproduktes enthielt im wesentlichen Ammoniumoxalat neben etwas Guanidin und Pseudo-Thiohydantoin, sowie vielleicht verwandter schwefelhaltiger Verbindungen, wie das Verhalten gegen Goldchlorid, bzw. gegen Nitroprussidnatrium lehrte.

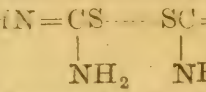
Die bei der Einwirkung von Ammoniak auf Pseudo-Thiohydantoinblei gebildeten Produkte sind somit die gleichen wie bei der Einwirkung von Ammoniak auf Pseudo-Thiohydantoinsilber. Der Reaktionsverlauf dürfte in beiden Fällen daher wohl auch der gleiche sein, um so mehr als auch das Hydantoin, wie durch einen besonderen Versuch festgestellt wurde, beim Erhitzen mit Ammoniak und Bleiacetat unter den gleichen Versuchsbedingungen in Harnstoff und Oxalsäure übergeführt wird.

Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins gegen Baryumpermanganat.

Nach den Untersuchungen von R. Maly[1]) wird Thioharnstoff in kalt gehaltener, wässeriger Lösung einfach und glatt in Harnstoff übergeführt, wenn letztere allmählich mit Kaliumpermanganatlösung so lange versetzt wird, als noch Entfärbung eintritt. Der hierbei in Betracht kommende Vorgang läßt sich nach Maly am einfachsten durch die Gleichung

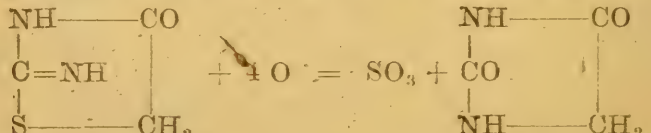
$$CS(NH_2)_2 + 4\,O = CO(NH_2)_2 + SO_3,$$

zum Ausdruck bringen. Nach E. Fromm und E. Heyder[2]) dürfte hierbei jedoch zunächst als Zwischenprodukt Dithioharnstoff



entstehen und hieraus dann durch hydrolytische Spaltung erst Harnstoff gebildet werden.

Obschon bei den Abkömmlingen des Thioharnstoffs bisher entsprechende Reaktionen kaum beobachtet sind, schien es mir doch von Interesse zu sein, das Verhalten des Pseudo-Thiohydantoins in dieser Richtung hin einer Prüfung zu unterziehen, da nach den Untersuchungen von Maly immerhin die Möglichkeit vorlag, auf einfache Weise zu dem Hydantoin zu gelangen:



Pseudo-Thiohydantoin — Hydantoin

Die bezüglichen Versuche haben jedoch gelehrt, daß der Reaktionsverlauf bei der Oxydation des Pseudo-Thiohydantoins durch Permanganat in neutraler Lösung sich nicht in diesem Sinne vollzieht, indem dabei neben Harnstoff, Oxalsäure und Schwefelsäure, anscheinend nur eine, dem Pseudo-Thiohydantoin nahestehende Sulfosäure gebildet wird.

---

[1]) Monatsh. f. Chem. **11**, 277.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 3805.

Bei diesen Versuchen wurde eine Lösung von 10 g Pseudo-Thiohydantoin in 500 ccm Wasser unter Abkühlung allmählich mit einer Lösung von 38 g Baryumpermanganat in 500 ccm Wasser versetzt. Anfänglich verschwand hierbei die Rotfärbung sehr rasch, während gegen Ende der Oxydation die Entfärbung des Gemisches nur sehr langsam erfolgte. Die Permanganatlösung wurde so lange zugesetzt, bis die Rotfärbung der Flüssigkeit längere Zeit bestehen blieb. Nach Verlauf von zwölf Stunden wurde dann die allmählich farblos gewordene Lösung von dem ausgeschiedenen braunen Niederschlage abfiltriert und letzterer hierauf mit heißem Wasser ausgewaschen.

Der Niederschlag enthielt, außer Mangansuperoxydhydrat, Baryumsulfat und Baryumoxalat. Das Filtrat davon erwies sich als stark baryumhaltig, zeigte jedoch vollständig neutrale Reaktion. Nach dem Eindampfen auf ein kleines Volum schieden sich aus demselben farblose, zu Drusen gruppierte, kompakte Nadeln eines Baryumsalzes aus, welches durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser leicht gereinigt werden konnte. Die Mutterlaugen lieferten beim Verdunsten im Exsikkator zunächst noch eine weitere Ausscheidung derselben Verbindung, um schließlich zu einer klebrigen, noch stark baryumhaltigen Masse einzutrocknen. Durch wiederholtes Auskochen mit Alkohol, worin die Baryumverbindung unlöslich war, konnte derselben ein baryumfreies Produkt entzogen werden, welches nach dem Verdunsten des Alkohols zum Teil in nadelförmigen Krystallen zur Ausscheidung gelangte.

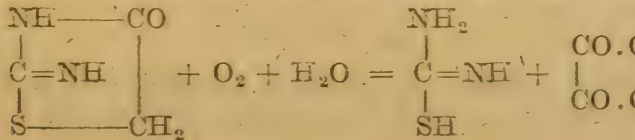
Da dieses in Alkohol lösliche Oxydationsprodukt die Reaktionen des Harnstoffes lieferte, wurde dasselbe zur Reinigung und weiteren Identifizierung in ein Nitrat übergeführt, welches sich in schwer löslichen, blätterigen Krystallen abschied. Nach dem Abpressen zwischen Tonplatten und Umkrystallisieren aus salpetersäurehaltigem Wasser lieferte dieses Produkt dann wohlausgebildete Krystalle, welche in der Form und in dem Verhalten durchaus mit Harnstoffnitrat übereinstimmten.

0.1726 g dieses Nitrats erforderten 14 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge zur Neutralisation.

	Gefunden:	Berechnet für $CO(NH_2)_2, HNO_3$:
HNO_3	51.10	51,22

Der aus diesem Nitrat isolierte Harnstoff bildete nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Aceton lange, bei 133—134° schmelzende Nadeln, welche noch durch die Biuretreaktion, die Fällbarkeit durch Mercurinitrat und Xanthydrol-Eisessig weiter identifiziert wurden.

Die Bildung von Harnstoff und Oxalsäure als Oxydationsprodukte des Pseudo-Thiohydantoins dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß ein Teil desselben durch das Permanganat zunächst in Thioharnstoff und Oxalsäure übergeführt wird:



Verbindungen, von denen der Thioharnstoff dann bei weiterer Oxydation Harnstoff und Schwefelsäure, im Sinne der Maly-schen Reaktion (s. oben), liefert.

Baryumsalz.

Das als Baryumsalz isolierte weitere Oxydationsprodukt des Pseudo-Thiohydantoins bildete, wie bereits erwähnt, nach dem Umkrystallisieren farblose, bisweilen zu Drusen vereinigte Nadeln, welche sich in Wasser, besonders in der Wärme, ziemlich leicht mit neutraler Reaktion auflösten. In Alkohol war dasselbe unlöslich. Die Baryumsalze, welche bei den verschiedenen Oxydationsversuchen aus Pseudo-Thiohydantoin gewonnen wurden, lieferten bei der Analyse folgende Daten:

1. 0,3320 g verloren bei 100° 0,0254 g an Gewicht.
2. 0,3630 g verloren bei 100° 0,0255 g an Gewicht.
3. 0,3744 g verloren bei 100° 0,0290 g an Gewicht.
4. 0,6008 g verloren bei 100° 0,0461 g an Gewicht.
5. 0,2977 g verloren im Exsikkator 0,0233 g an Gewicht.

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.
H_2O	7,37	7,03	7,74	7,67	7,77

1. 0,3075 g getrocknetes Salz lieferten 0,1421 g $BaSO_4$.
2. 0,3375 g getrocknetes Salz lieferten 0,1585 g $BaSO_4$.
3. 0,3454 g getrocknetes Salz lieferten 0,1620 g $BaSO_4$.
4. 0,2439 g getrocknetes Salz lieferten 0,1123 g $BaSO_4$.
5. 0,2764 g getrocknetes Salz lieferten 0,1297 g $BaSO_4$.
6. 0,3454 g getrocknetes Salz lieferten nach Carius direkt 0,162 g $BaSO_4$; das Filtrat hiervon ergab durch Fällung mit Baryumnitrat noch 0,1668 g $BaSO_4$.

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Ba	27,21	27,64	27,61	27,50	27,63	—
S	—	—	—	—	—	13,05

Die Resultate der Analyse 6 lehren, daß das Baryum in diesem Salze nicht zugleich auch mit dem Schwefelsäurerest in Verbindung stehen kann, da bei der Carius-Bestimmung nur die Hälfte des Schwefels direkt als $BaSO_4$ zur Abscheidung gelangte, die andere Hälfte des Schwefels sich dagegen noch als Schwefelsäure in Lösung befand. Diese analytischen Daten würden im Einklang stehen mit dem Baryumsalz einer Verbindung $C_3N_2SH_6O_5$: $(C_3N_2SH_5O_5)_2Ba$, welches 27,51% Ba und 12,82% S enthalten würde. Ob in diesem Oxydationsprodukt etwa eine unter Aufspaltung und molekularer Umlagerung entstandene Säure:

$$\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ C : SO_3 \\ | \\ NH—CH_2—CO.OH, \end{array}$$

oder eine andere, derselben nahestehende Verbindung vorlag, kann jedoch erst ein weiteres Studium derselben entscheiden.

Nach Abscheidung des Baryums durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure, Eindampfen der hierdurch erhaltenen Lösung bei mäßiger Wärme und darauffolgendes freiwilliges Verdunstenlassen derselben, konnten aus diesem Baryumsalz farblose, nadelförmige Krystalle erhalten werden, welche sich durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol leicht reinigen ließen. Dieselben lösten sich sehr leicht in Wasser, schwerer in Alkohol mit schwach saurer Reaktion. Beim Erhitzen im Kapillarrohr schmolz dieses Produkt unter Gasentwickelung. Die Analyse der zuvor bei 100° getrockneten Verbindung ergab folgende Daten:

1. 0.2168 g lieferten nach Carius 0.3078 g $BaSO_4$.
2. 0.1756 g lieferten nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter 0.2524 g $BaSO_4$.

	Gefunden:	
	1.	2.
S	19,46	19,70

Eine Verbindung der Formel $C_3N_2SH_4O_4 = C_3N_2SH_6O_5 - H_2O$ würde 19,51% S enthalten.

Silbernitrat rief in der wässerigen, zuvor mit Ammoniak schwach alkalisch gemachten Lösung dieser Verbindung keine Fällung hervor. Erst auf Zusatz von Alkohol erfolgte allmählich eine Abscheidung von weißen, glänzenden Blättchen einer sehr silberreichen Verbindung. Die auf diese Weise erhaltenen Silbersalze enthielten jedoch bei den verschiedenen Darstellungen etwas schwankende Mengen von Silber.

Es wurden gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.
Ag	56,13	58,60	60,30	58,49	58,80

Eine dem Pseudo-Thiohydantoinsilber entsprechende Verbindung der Formel $C_3N_2SH_2Ag_2O_4$ würde 57,14% Ag enthalten.

Das bei der Oxydation des Pseudo-Thiohydantoins mit Baryumpermanganat gebildete Baryumsalz ist in dem Verhalten des Schwefels sehr beständig: auch bei längerem Erwärmen mit starker Salzsäure tritt keine Bildung von Baryumsulfat ein. Durch wiederholtes Eindampfen mit starker Salpetersäure konnte zwar eine Abscheidung von Baryumsulfat, jedoch nicht quantitativ, erzielt werden. Letzteres war jedoch der Fall, als dieses Baryumsalz mit Natriumkarbonat geschmolzen wurde. Auch beim längeren Erhitzen mit sehr konzentrierter Sodalösung ließ sich ein Teil des Schwefels als Baryumsulfat abscheiden. Das gleiche Verhalten zeigte auch im wesentlichen die durch Zersetzung dieses Baryumsalzes durch verdünnte Schwefelsäure erhaltene Verbindung.

Zum Vergleich mit dem Pseudo-Thiohydantoin habe ich auch eine Oxydation des Thioharnstoffs nach den Angaben von Maly (l. c.) ausgeführt, jedoch mit dem Unterschiede, daß an Stelle von Kaliumpermanganat eine entsprechende Menge von Baryumpermanganat zur Anwendung gelangte. Die schließlich hierbei erhaltene farblose Flüssigkeit zeigte ebenso wie bei dem Pseudo-Thiohydantoin neutrale Reaktion. Während die bei der Oxydation des Pseudo-Thiohydantoins gewonnene Lösung sich als

stark baryumhaltig erwies, war dieselbe bei dem Thioharnstoff baryumfrei, dagegen schwefelsäurehaltig.

Zur Isolierung des bei der Oxydation des Thioharnstoffs neben Harnstoff gebildeten Sulfats wurde die erhaltene farblose Lösung bei mäßiger Wärme zur Trockne verdampft und der strahlig-krystallinische Rückstand dann wiederholt mit starkem Alkohol ausgezogen. Das Ungelöste bildete eine weiße, krystallinische Masse, welche im wesentlichen aus Ammoniumsulfat bestand. Die gleiche Verbindung schied sich auch noch in kleiner Menge ab, als die alkoholische, den gebildeten Harnstoff enthaltende Lösung, nach Zusatz von etwas Aether, längere Zeit aufbewahrt wurde.

Auf diese Bildung von Ammoniumsulfat dürfte wohl zum Teil auch die relativ geringe Ausbeute von Harnstoff, welche bei der Oxydation des Thioharnstoffs durch Permanganat in neutraler Lösung erzielt wird, mit zurückzuführen sein. Maly (l. c.) erhielt aus 15 g Thioharnstoff nur 5 g Harnstoff, wogegen bei einem glatten Verlauf der Reaktion 12,27 g gebildet werden sollten. Bei Anwendung von Baryumpermanganat entsprach die Ausbeute an Harnstoff aus 15 g Thioharnstoff nur jener Angabe von Maly.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institute der Technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Beiträge zur Erforschung der Angosturaalkaloide.

Von J. Troeger und K. Bönicke.

(Eingegangen den 27. VII. 1920.)

Im Anschluß an die Arbeiten von H. Beckurts[1]) und seinen Schülern haben J. Troeger und O. Müller[2]) im Jahre 1909 von neuem sich mit der Isolierung und Trennung der in der Angosturarinde vorkommenden Alkaloide befaßt und über die ersten Abbauversuche dieser Alkaloide berichtet. Genannte Autoren konnten bei Aufarbeitung des aus 150 kg Rinde erhaltenen Extraktes (6,9 kg) außer den beiden bereits von Körner und Böhringer[3]) in der Angosturarinde erkannten Alkaloiden, dem Kusparin und dem Galipin, noch eine reichliche Menge des von H. Beckurts

[1]) Arch. d. Pharm. **229**, 591; **233**, 410; **243**, 470.
[2]) Apoth.-Ztg. 1909, No. **73**, siehe auch Dissert. von O Müller.
[3]) Gazz. chim. ital. **13**, 363.

und G. Frerichs[1]) in geringer Menge in der genannten Rinde aufgefundenen, neuen Alkaloides, des Kusparins, ferner eine sehr geringe Menge einer hochschmelzenden Base (F. 233°) sowie eine minimale Menge eines hochschmelzenden Basengemisches (F. 150° bis 180°), aber nicht die von H. Beckurts und P. Nehring beschriebenen Basen, das Galipidin und das Kusparidin, isolieren. Bei einer erneuten Aufarbeitung von 5,5 kg Rindenextrakt haben J. Troeger und W. Kroseberg[2]) nur 460 g Gesamtalkaloid gewinnen können. Der vierte Teil dieses Gemisches bestand aus Galipin, die Hauptmenge aus Kusparin, dem die oben erwähnte Base vom Schmelzpunkt 233° beigemengt war. Auch in diesem sowie in dem von J. Troeger und W. Müller[3]) untersuchten Extrakte (5,6 kg aus 2 Zentnern Rinde) waren weder Galipidin noch Kusparidin nachzuweisen, und auch das oben genannte Kusparein fehlte. An Galipin und Kusparin wurden zusammen etwa 450 g isoliert. Von den beiden Hauptalkaloiden, dem Galipin und dem Kusparin, ist das erste, wie bereits von J. Troeger und O. Müller[4]) erkannt wurde, viel leichter einem Abbau zugänglich als das Kusparin. Leider ist das Galipin stets in untergeordneter Menge im Vergleich zum Kusparin in der Rinde zugegen. Außerdem wird seine Reingewinnung besonders dadurch erschwert, daß es einerseits vom Kusparin, andererseits von amorphen Basen nur auf sehr mühsame Weise getrennt und rein gewonnen werden kann. Körner und Böhringer[5]) haben für das Galipin die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$, für das Kusparin $C_{19}H_{17}NO_3$ ermittelt. Letztere Formel ist von H. Beckurts und P. Nehring[6]) durch die Formel $C_{20}H_{19}NO_3$ ersetzt worden. Durch J. Troeger und O. Beck[7]) ist dann diese von Beckurts und Nehring aufgestellte Formel widerlegt und durch die bereits von Körner und Böhringer ermittelte Formel wieder ersetzt worden. Nach dieser Revision der Kusparinformel schien eine Revision der Galipinformel sehr erwünscht, zumal die von Troeger und Kroseberg[8]) beim Galipin angestellten, oxydativen Abbauversuche die bisher für das Galipin als richtig angenommene, unitäre Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ als zweifelhaft erscheinen ließen. Vergleicht man die unitären Formeln der bisher mit Sicherheit aus der Angosturarinde isolierten Basen mit Ausnahme des Kusparidins und Galipidins, an deren Existenz nach den bisherigen Erfahrungen gezweifelt werden muß, so findet man, daß sich fast alle von dem Komplex $C_{16}N$ ableiten, während dies bei dem Galipin und der bei 233° schmelzenden Base nicht der Fall ist. So führt der Abbau des Kusparins mit verdünnter Salpetersäure zu einer Nitroverbindung, die sich von dem Stamm $C_{17}H_{15}NO_2$ ableitet, in dem noch die in der ursprünglichen Base vorhandene

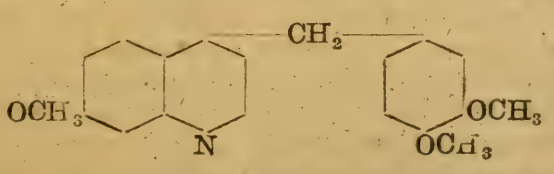
[1]) Arch. d. Pharm. **243**, 473.
[2]) Arch. d. Pharm. **250**, 494.
[3]) Arch. d. Pharm. **252**, 459.
[4]) l. c.
[5]) l. c.
[6]) l. c.
[7]) Arch. d. Pharm. **251**, 246.
[8]) l. c.

Methoxylgruppe vorhanden ist. Die Nitroverbindung leitet sich daher ab von $C_{16}H_{12}NO(OCH_3)$. Das bei 54° schmelzende Kusparein entspricht der Formel $C_{18}H_{19}NO_2$, enthält zwei Methoxylgruppen, so daß ihm die Formel $C_{16}H_{13}N(OCH_3)_2$ zukommt. In dem von Troeger und Beck[1]) bei Aufarbeitung der letzten Alkaloidreste isolierten, neuen Alkaloide (F. 186°), von dem nur eine sehr geringe Menge isoliert werden konnte, scheint ebenfalls eine Base mit 16 Kohlenstoffatomen vorzuliegen, da sich für diese Verbindung bei der Analyse $C_{16}H_{13}NO_3$ ergab. Es lassen sich somit Kusparin, Kusparein und die letztgenannte Base auf denselben Stamm $C_{16}H_{13}NO$ zurückführen, während man bei dem drei Methoxylgruppen enthaltenden Galipin unter Annahme der Galipinformel $C_{20}H_{21}NO_3$ zu dem Stamm $C_{17}H_{15}N$ gelangen würde. Für die bei 233° schmelzende, von Troeger und Runne[2]) mit dem Namen Galipoidin bezeichnete Angosturabase wurde die unitäre Formel $C_{19}H_{15}NO_4$ ermittelt, doch konnte wegen allzu geringer Materialmenge bisher noch nicht einmal die Frage nach der Zahl der anwesenden Methoxylgruppen mit Sicherheit ermittelt werden.

Dies sind die Gründe, weshalb eine Revision der Galipinformel für notwendig befunden wurde. Desgleichen sollte aber auch bei dieser Gelegenheit die Frage entschieden werden, ob die in der Literatur unter dem Namen Galipidin beschriebene Pflanzenbase ein einheitliches Individuum oder ein mehr oder weniger verunreinigtes Galipin ist. Schon Troeger und Kroseberg[3]) haben an einem Galipidinpräparate (F. 111°), das von einer von H. Beckurts und G. Frerichs[4]) ausgeführten Extraktaufarbeitung stammte, auf die mögliche Identität des Galipins und Galipidins hingewiesen. Dieses von letztgenannten Autoren stammende Galipidinpräparat zeigte der Oxalsäure gegenüber ein vollständig analoges Verhalten wie ein von Troeger und Kroseberg mittels des Oxalatverfahrens vom Kusparin getrenntes Galipin. In beiden Fällen resultierte kein krystallisiertes, sondern ein gallertartiges Oxalat. Bei Aufarbeitung des Präparates von Beckurts und Frerichs wurde sowohl aus dem abgeschiedenen Oxalat als auch aus der Mutterlauge desselben bei getrennter Aufarbeitung ein und dasselbe Produkt, nämlich ein bei 113—114° schmelzendes Alkaloid erhalten, das beim Mischen mit unzweifelhaftem Galipin nur eine sehr geringe Schmelzpunktsdepression zeigte. In der Mitteilung von Beckurts und Frerichs ist die Aufarbeitung eines Angosturarindenextraktes nebst Trennung der einzelnen Basen beschrieben. Hiernach sollen Kusparin, Galipin, Kusparidin und Galipidin in der Rinde vorhanden gewesen sein, und die Hauptmenge aus Kusparin und Galipidin bestanden haben, während von den anderen Basen gesagt wird, daß sie in der Rinde nur in geringer Menge enthalten gewesen seien. Leider gibt diese Arbeit keine näheren Einzelheiten und Belege, wie die genannten Basen getrennt worden sind. Körner und Böhringer haben

[1]) l. c.
[2]) l. c.
[3]) l. c.
[4]) l. c.

als Hauptalkaloide das Kusparin und Galipin in der Angosturarinde erkannt und haben diese beiden Alkaloide auf Grund der verschiedenen Löslichkeit ihrer Sulfate und Oxalate getrennt. Zu gleichen Resultaten führten die Aufarbeitungen von drei verschiedenen Rindenextrakten, die von Troeger und seinen Mitarbeitern ausgeführt wurden. Bei den beiden letzten Aufarbeitungsverfahren wurde zur Alkaloidtrennung die den Verfassern damals noch nicht bekannte Oxalattrennung von Körner und Böhringer angewandt. Wenn nach Beckurts und Frerichs das Galipidin das Hauptalkaloid ihrer Rinde gewesen ist, so widerspricht diese Angabe den von Körner und Böhringer, den von Troeger und seinen Mitarbeitern und den von Beckurts und Nehring erhaltenen Resultaten. Denn nach den letztgenannten Autoren enthält die Angosturarinde Galipin und Kusparin in hervorragendem Grade neben wenig Kusparidin und noch weniger Galipidin. Für das Galipidin führen Beckurts und Nehring die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$, für das Galipin die von Körner und Böhringer aufgestellte Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ an. Da aller Wahrscheinlichkeit nach es sich in dem von Beckurts und Nehring beschriebenen Galipidin um das eigentliche Galipin handelt, bei Berechnung der Analysenwerte der Galipidinderivate selbstredend die Galipidinformel $C_{19}H_{19}NO_3$ zugrunde gelegt ist, so schien es notwendig, nicht nur die Frage zu entscheiden, ob Galipidin mit Galipin identisch ist oder nicht, sondern auch die bisher angenommene Galipinformel auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Es wird weiter unten gezeigt werden, daß das Galipidin tatsächlich kein neues Angosturaalkaloid darstellt, daß aber für das Galipidin die bisherige Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ beibehalten werden muß, wenngleich auch die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ größere Wahrscheinlichkeit hätte und eine bessere Erklärung für das Verhalten des Galipins bei der Oxydation böte. Hätte die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ durch diese Experimentaluntersuchungen ihre Bestätigung für das Galipin gefunden, so wäre dessen Konstitution ermittelt, während so die Frage noch zu beantworten übrig bleibt, wo bei Annahme einer Galipinformel $C_{20}H_{21}NO_3$ ein Rest CH_2 unterzubringen ist. Durch eine im Benzol- oder Chinolinkern eingetretene Methylgruppe wird sich das Plus von CH_2 der größeren Formel kaum erklären lassen können. Es kann also dieses CH_2 höchstens als Kohlenstoffbrücke oder bei der Bildung eines Kohlenstoffringes beteiligt sein. Würde man dem Galipin die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ zuerteilen können, so käme ihm folgende Konstitutionsformel zu:



Im Galipin sind bekanntlich drei Methoxylgruppen nachgewiesen. Ferner haben Troeger und O. Müller gezeigt, daß beim oxydativen Abbau des Galipins mittels Chromsäure Veratrumsäure und Anissäure entstehen. Die Oxydation des Galipins mit

Kaliumpermanganat in neutraler Lösung führte zur Veratrumsäure und einer stickstoffhaltigen Säure vom Schmelzpunkt 244 bis 246°, von der nur eine geringe Menge vorlag und für die eine Formel $C_8H_7NO_6$ aufgestellt wurde. Wahrscheinlich handelte es sich in dieser Säure um eine 1-2-3-Pyridintrikarbonsäure, welche allerdings der Formel $C_8H_5NO_6$ entspricht und bei 250° schmilzt.

Als drittes Spaltungsprodukt bei der Oxydation ist eine gleichfalls stickstoffhaltige Säure in geringer Menge ermittelt worden, deren Schmelzpunkt bei 262—264° lag und für die eine Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung 57,57% Kohlenstoff und 4,73% Wasserstoff ergab.

Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die letztgenannte Säure mit der von Troeger und Beck durch anhaltende Einwirkung von verdünnter Salpetersäure auf Kusparin erhaltenen Säure $C_{10}H_9NO_4 = C_{10}H_7NO_3 . H_2O$ identisch ist. Diese Säure, bei der es sich um eine erst bei 140° das Wasser verlierende Oxychinolinkarbonsäure handelt, erfordert nach der Analyse 57,97% Kohlenstoff und 4,35% Wasserstoff. Als Schmelzpunkte wurden von genannten Autoren verschiedene Werte gefunden: F. 271—272°, aber auch niedere Werte, z. B. F. 265°, 267°, 269°, 268,5°, 269,5°. Wenn auch die Analyse und die annähernden Schmelzpunkte noch kein Beweis der Identität dieser beiden Säuren sind, so dürfte doch hierfür ein Umstand sprechen, der aus dem experimentellen Teil ersichtlich ist.

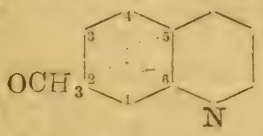
Troeger und W. Müller zeigten, daß es auf verschiedenen Wegen möglich ist, das Kusparin in eine Isoverbindung zu verwandeln. Die Isoverbindung enthält eine Methylimidgruppe, während im Kusparin eine Methoxylgruppe vorhanden ist. Bei der Isomerisierung des Kusparins wandert das Methyl von der einzigen im Kusparin vorhandenen Methoxylgruppe zum Stickstoff im Chinolinkern, dort eine Methylimidgruppe bildend.

Ein gleiches Verhalten konnte nun auch beim Galipin konstatiert werden. Es gelingt nämlich, das bei 115° schmelzende Galipin in eine bei 165° schmelzende Isoverbindung zu verwandeln, die nur noch zwei Methoxylgruppen, dafür aber eine Methylimidgruppe enthält. Das Methyl der Methylimidgruppe stammt von der Methoxylgruppe des Chinolinkerns beim Galipin. Die Wanderung dieser Methylgruppe verläuft analog wie beim Kusparin, und aller Wahrscheinlichkeit nach dürfte daher das Methoxyl des Kusparins im Chinolinkern dieselbe Stelle einnehmen wie beim Galipin.

Von den drei Methoxylgruppen des Galipins ist, wie die oxydativen Abbauversuche beweisen, eine Methoxylgruppe im Chinolinkern enthalten, denn es ist Troeger und Kroseberg gelungen, bei Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen das Galipin durch abgekürzte Oxydation mittels Kaliumpermanganat einerseits zur Veratrumsäure, andererseits zu einer einbasischen Methoxychinolinkarbonsäure aufzuspalten. Durch Entmethylierung der letzteren mittels Jodwasserstoff geht die Säure in eine Oxychinolinkarbonsäure über, die bei raschem Erhitzen bei 273° unter Zersetzung, bei langsamem Erhitzen schon bei 263° unter Aufschäumen schmilzt.

Hierdurch ist mit Sicherheit festgestellt, daß von den drei im Galipin enthaltenen Methoxylgruppen nur eine im Chinolinkern, die beiden anderen hingegen im Benzolkern enthalten sein müssen.

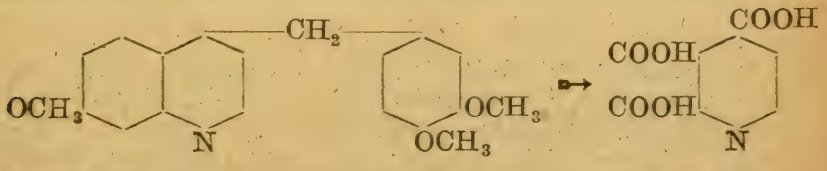
Da nun Troeger und O. Müller bei der Oxydation des Galipins mit Chromsäure neben Veratrum- auch Anissäure nachweisen konnten, so muß diese aus der Methoxychinolinkarbonsäure durch Zerstörung des Pyridinkerns entstanden sein.



Wenn aus dem methoxylierten Chinolinkern des Galipins Anissäure entstehen soll, so muß das Karboxyl von dem Kohlenstoffrest stammen, der bei der Aufspaltung des Pyridinkerns in der 5-Stellung hängt, und das Methoxyl muß in der 2-Stellung sich befinden.

Würde sich beim Kusparin und Galipin die Identität der Oxychinolinkarbonsäuren bestätigen, so würde hierdurch auch für das Kusparin die Stellung des einzigen in demselben enthaltenen Methoxyls festgelegt sein.

Zu der von Troeger und O. Müller erhaltenen Säure vom Schmelzpunkt 244—246°, in der, wie oben erwähnt, eine 1-2-3-Pyridintrikarbonsäure vorzuliegen scheint, würde man gelangen, wenn beim oxydativen Abbau des Galipins sowohl der die zwei Methoxylgruppen enthaltende Benzolkern, aus dem die Veratrumsäure entsteht, verbrannt wird, als auch der das dritte Methoxyl des Galipins enthaltende Benzolkern des Chinolinringes durch Oxydation abgebaut wird. Sollte es sich tatsächlich in der bei 244—246° schmelzenden Säure um eine 1-2-3-Pyridintrikarbonsäure handeln, so würde dies für ein Brückenkohlenstoffatom sprechen, das, wie die nachstehende Formel zeigt, den Methoxychinolinkern mit einem Dimethoxybenzolkern verbindet.



Da relativ nur geringe Reste von unzweifelhaftem Galipin (etwa 20 g) zu der nachstehenden Experimentaluntersuchung zur Verfügung standen, weiteres Material aber augenblicklich nicht zu beschaffen ist, so wurden in erster Linie die vorhandenen Materialmengen benutzt, um die Frage nach der unitären Galipinformel zu klären. Hierbei sind nur solche Galipinderivate berücksichtigt worden, bei denen unter Berücksichtigung der Versuchsfehlergrenze die Frage sich einwandfrei e tscheiden ließ. Teils neue, teils bereits schon bekannte Derivate des Galipins wurden hierzu verwandt.

Als ein weiteres Abbauprodukt wird dann in dieser Arbeit ein dreiwertiges Phenol beschrieben, das durch vollständige Ent-

methylierung des Galipins sich darstellen läßt. Es wird hierbei ein bereits von Troeger und W. Müller angewandtes, neues Entmethylierungsverfahren benutzt, nämlich das Erhitzen der Base im trockenen Salzsäurestrom. Es hat sich hierbei gezeigt, daß nach dieser Methode die vollständige Entmethylierung glatt verläuft, während andere Entmethylierungsmethoden nur zur unvollständigen Entmethylierung führen, oder aber bei diesen Methoden der Reingewinnung des Phenols gewisse Schwierigkeiten entgegenstehen.

Bei dieser Gelegenheit ist auch das von Körner und Böhringer schon kurz erwähnte Verhalten des Galipinsulfats geprüft worden. Nach diesen Autoren soll das neutrale Galipinsulfat, das aus Wasser in großen, gelbgrünen Krystallen erhalten wird und mit sieben Molekülen Krystallwasser krystallisiert, schon bei gewöhnlicher Temperatur einen Teil seines Krystallwassers verlieren, gegen 50° schmelzen und bei 100° einer tiefgehenden Zersetzung anheimfallen; hierbei soll das Galipinsulfat in das Sulfat eines neuen Alkaloides und ein gleichfalls stickstoffhaltiges, gut krystallisierendes Produkt vom Schmelzpunkt 196° umgewandelt werden. Bei der unzureichenden Materialmenge und der verhältnismäßig leichten Löslichkeit des Galipinsulfats bot die Klärung dieses von Körner und Böhringer beschriebenen Verhaltens des Galipinsulfats gewisse Schwierigkeiten. Es konnte jedoch aus den bisher nur mit geringen Mengen von Galipinsulfat ausgeführten Versuchen geschlossen werden, daß es sich bei der Zersetzung des neutralen Sulfats um eine Entmethylierung handelt, und daß hierbei wahrscheinlich neben dem dreiwertigen Phenol noch ein nur partiell entmethyliertes Galipin entsteht.

Anknüpfend an die Vermutung, daß die von Troeger und Kroseberg beim Abbau des Galipins erhaltene Oxychinolinkarbonsäure mit der von Troeger und Beck beim Abbau des Kusparins erhaltenen Säure identisch ist, wurde auch beim Galipin in analoger Weise wie beim Kusparin die Einwirkung von dampfförmigem Jodmethyl auf geschmolzenes Galipin studiert und hierbei eine dem Galipin isomere, aber höher schmelzende, neue Base erkannt.

Ein Versuch, das von Troeger und Kroseberg dargestellte Nitrogalipin in analoger Weise umzulagern, ließ zwar eine Veränderung des Ausgangsmaterials erkennen, doch bot die Reinigung des Reaktionsproduktes vielerlei Schwierigkeiten. Es wurde deshalb das isomere Nitrogalipin aus dem Isogalipin durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure in der Wärme gewonnen. Der Prozeß verläuft hierbei sehr glatt, führte zu einem hochschmelzenden Nitroprodukt, in dem die basischen Eigenschaften, die im Nitrogalipin noch deutlich wahrnehmbar sind, fast vollständig beseitigt sind.

Versuche, die den Hoffmannschen Abbau beim Galipin und beim Isogalipin bezweckten, haben bisher den gewünschten Erfolg nicht gehabt. Beim Isogalipin konnte festgestellt werden, daß es zwar ein Jodmethylat bildet, dieses aber sehr leicht — schon beim längeren Stehen, leichter beim Erhitzen — sein Jodmethyl abspaltet. Noch verworrener und komplizierter scheinen die Ver-

hältnisse beim Galipinjodmethylat zu liegen; hier entsteht zuweilen unter scheinbar denselben Bedingungen, unter welchen das Jodmethylat erhalten wird, das Jodhydrat des Galipins. Wegen Mangel an Material hat dieser Teil der Arbeit nicht ganz abgeschlossen werden können. Es bedarf aber ganz entschieden die Darstellung und das Verhalten des Galipinjodmethylats einer sehr gründlichen Revision. Das von Beckurts und Nehring empfohlene sechsstündige Erhitzen des Galipins mit Jodmethyl und Methylalkohol im Bombenrohr auf 125° ist wohl nicht erforderlich zur Bildung des Jodmethylats, da entsprechende Versuche gezeigt haben, daß das Jodmethylat sich auch bei Wasserbadtemperatur gewinnen läßt.

Zum Schluß des experimentellen Teils sind auch die Analysen eines Jodhydrats angeführt, das aus Galipidin gewonnen wurde, welches aus der von Beckurts und Nehring ausgeführten Extraktaufarbeitung stammte. In diesem Teil der Arbeit wird auch versucht, die Identität des von Beckurts und Frerichs untersuchten Galipidins mit dem Galipin nachzuweisen, nachdem an einem von H. Beckurts und P. Nehring stammenden Originalpräparat des vermeintlichen Galipidins diese Identität gezeigt werden konnte.

Experimenteller Teil.

Um die Frage zu entscheiden, ob dem Galipin die von Körner und Böhringer zuerkannte Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ zukommt, ist das Galipin selbst nicht noch einmal analysiert worden. Dies unterblieb, da einerseits mit Material nach Möglichkeit gespart werden mußte und, da andererseits hierfür ausreichend analytische Belege von Troeger und O. Müller vorliegen, die in der Dissertation des letzteren näher angegeben sind. O. Müller hat bei der Elementaranalyse eines bei 115—115,5° schmelzenden Galipins für Kohlenstoff 74,25%, 73,96%, 73,90%, 74,27%, für Wasserstoff 6,91%, 6,46%, 6,36% und 6,67% gefunden. Die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ verlangt für C 74,34%, für H 6,56%, während der Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ ein Kohlenstoffgehalt von 73,80% und ein Wasserstoffgehalt von 6,21% entspricht. Aus diesen Angaben ersieht man, daß auf dem Wege der Elementaranalyse schwerlich die Frage nach der unitären Formel des Galipins sich entscheiden lassen wird, wenn auch die Analysenwerte für das höhere Molekulargewicht sprechen dürften. Besser eignet sich hierfür schon das Bromhydrat, das Jodhydrat und das Jodmethylat des Galipins.

Bromhydrat des Galipins: $C_{20}H_{21}NO_3.HBr$.

Das Bromhydrat des Galipins ist bereits von Beckurts und Nehring dargestellt worden. Sie erhielten bei der Analyse 19,98% Bromwasserstoff, was einem Gehalt von 19,73% Brom entspricht. Die Formel $C_{20}H_{21}NO_3.HBr$ würde für das Brom 19,77% verlangen, während der Formel $C_{19}H_{19}NO_3.HBr$ ein Bromgehalt von 20,48% entspräche. Das Bromhydrat wurde von neuem mittels wässerigem Bromwasserstoff aus Galipin unter Erwärmen dargestellt. Es wurde in Form von gelben, bei 169°

schmelzenden Krystallen erhalten, die kein Krystallwasser enthalten. Diese Befunde decken sich mit den Angaben von Beckurts und Nehring. Die nachstehenden fünf Analysen lassen zur Genüge erkennen, daß dem Galipin nicht die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ zukommen kann.

1. 0,0859 g Substanz gaben 0,0388 g AgBr.
2. 0,0702 g Substanz gaben 0,0325 g AgBr.
3. 0,1035 g Substanz gaben 0,0480 g AgBr.
4. 0,0969 g Substanz gaben 0,0446 g AgBr.
5. 0,0742 g Substanz gaben 0,0342 g AgBr.

Berechnet nach den Formeln:

$C_{20}H_{21}NO_3.HBr$:	$C_{19}H_{19}NO_3.HBr$:
Br 19,77	20,48%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.
Br	19,73[1])	19,68	19,70	19,73	19,59	19,62%

Jodhydrat des Galipins: $C_{20}H_{21}NO_3.HJ$.

Dieses bisher noch nicht bekannte Salz wurde aus Galipin beim Lösen mit entfärbtem, wässerigem Jodwasserstoff in Form von gelben Krystallen vom Schmelzpunkte 178° erhalten. Aus den nachstehenden Analysen ist deutlich ersichtlich, daß es sich nicht um ein Jodhydrat von der Formel $C_{19}H_{19}NO_3.HJ$ handeln kann. Das Jodhydrat enthielt kein Krystallwasser.

1. 0,1032 g Substanz gaben 0,0532 g AgJ.
2. 0,1432 g Substanz gaben 0,0738 g AgJ.
3. 0,1141 g Substanz gaben 0,0584 g AgJ.
4. 0,0957 g Substanz gaben 0,0489 g AgJ

Berechnet nach den Formeln:

$C_{20}H_{21}NO_3.HJ$:	$C_{19}H_{19}NO_3.HJ$:
J 28,13	29,03%

Gefunden:

	1	2	3.	4.
J	27,87	27,88	27,67	27,62%

Sehr häufig führten Versuche zur Darstellung des Jodmethylats, die nach den Angaben von Beckurts und Nehring ausgeführt wurden, zu Reaktionsprodukten, die nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser sich als Galipinjodhydrate erwiesen. Dies wird nicht allein durch die Analysen bewiesen, die für das Jodhydrat stimmende Werte ergaben, sondern auch der viel höhere Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes spricht dafür. Es wurden als Schmelzpunkte 154°, 169°, einmal sogar 174° gefunden, während das Jodmethylat den Schmelzpunkt 145° besitzt. Die Umsetzung des Reaktionsproduktes mit Soda führte zu der bei 115° schmelzenden Base. Es besteht demnach kein Zweifel, daß nicht das Jodmethylat, sondern das Jodhydrat des Galipins vorgelegen hat und dieses entweder schon bei der Einwirkung des Jodmethyls auf das Galipin entstanden war oder durch das wiederholte Umkrystallisieren aus Wasser sich gebildet hat. Demnach steht fest, daß Galipinjodmethylat ein Umkrystallisieren aus Wasser nicht zu vertragen

[1]) Analyse von Nehring.

scheint. Diese Tatsache ist aber um so befremdender, als das Jodmethylat des Kusparins, von welcher Base bisher kein Salz in fester, analysenreiner Form sich isolieren ließ, sich ohne jedwede Zersetzung aus Wasser umkrystallisieren läßt. Daß aber das Wasser allein an der Bildung des Jodhydrats nicht schuld sein kann, dafür spricht die Beobachtung, daß aus bisher noch nicht ermittelten Gründen auch Galipinjodhydrat in einzelnen Fällen beim Umkrystallisieren eines vermeintlichen Jodmethylats aus Alkohol erhalten wurde. Nachstehende Analysen sprechen für die eben angedeutete Bildung eines Galipinjodhydrats bei Einwirkung von Jodmethyl auf Galipin.

1. 0,0783 g Substanz gaben 0,0399 g AgJ.
2. 0,0950 g Substanz gaben 0,0494 g AgJ.
3. 0,0991 g Substanz gaben 0,0501 g AgJ.
4. 0,0856 g Substanz gaben 0,0431 g AgJ.
5. 0,1222 g Substanz gaben 0,0629 g AgJ.
6. 0,0742 g Substanz gaben 0,0381 g AgJ.

Berechnet nach den Formeln:						
$C_{20}H_{21}NO_3.HJ$:						$C_{19}H_{19}NO_3.HJ$:
J 28,13						29,03%
Gefunden:						
1.	2.	3.	4.	5.	6.	
J 27,54	28,11	27,33	27,87	27,82	27,75%	

Jodmethylat des Galipins: $C_{20}H_{21}NO_3.CH_3J$.

Diese Verbindung ist, wie oben bereits angedeutet, von Beckurts und Nehring beschrieben und auch analysiert worden. Genannte Autoren haben die Verbindung durch Einwirkung von Jodmethyl auf Galipin in geschlossenem Rohr bei 125° dargestellt und neben demselben dunkle, rotbraune Krystalle erhalten, die vermutlich ein Jodadditionsprodukt darstellen, von dem das Jodmethylat durch Lösen in heißem Wasser getrennt wurde. Das Galipinjodmethylat wird als ein zitronengelbes, mikrokrystallinisches Produkt vom Schmelzpunkt 145° beschrieben und soll in heißem Wasser und Alkohol leicht löslich sein. Daß diese letzte Angabe mit gewisser Vorsicht aufzunehmen ist, lehren die obigen Angaben. Daß man aber zu einem normalen Jodmethylat gelangen kann, wenn bei der Darstellung desselben keine anormalen Verhältnisse aufgetreten sind und man das Reaktionsprodukt nach Abdampfen der Reaktionsflüssigkeit aus Alkohol krystallisiert, beweisen die nachstehenden Analysen. Zur Darstellung des Jodmethylats genügt Wasserbadtemperatur, außerdem ist ein Verdünnen mit Methylalkohol zu empfehlen; ferner dürfte bei der Gewinnung eines einwandfreien Präparats sich die Darstellung desselben in Druckflaschen empfehlen, da mitunter beim Zuschmelzen der Glasröhren infolge Dissoziation des Jodmethyls leicht Jod in die Reaktionsflüssigkeit gelangen kann. Das Jodmethylat enthält kein Krystallwasser.

1. 0,0988 g Substanz gaben 0,0494 g AgJ.
2. 0,1025 g Substanz gaben 0,0511 g AgJ.

3. 0,1033 g Substanz gaben 0,0513 g AgJ.
4. 0,1389 g Substanz gaben 0,0690 g AgJ.

Berechnet nach den Formeln:				
$C_{20}H_{21}NO_3.CH_3J$:		$C_{19}H_{19}NO_3.CH_3J$:		
J 27,28		28,15%		
Gefunden:				
1.	2.	3.	4.	
J 27,03	26,95	26,84	26,85%	

Eine Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung ergab folgende Werte:

0,1499 g Substanz ergaben 0,2913 g CO_2 und 0,0709 g H_2O.

Dies entspricht einem Gehalt von 53,73% C und 5,36% H.

Der Formel $C_{20}H_{21}NO_3.CH_3J$ entspricht 54,19% Kohlenstoff und 5,321% Wasserstoff, während die Formel $C_{19}H_{19}NO_3.CH_3J$ 53,21% Kohlenstoff und 4,915% Wasserstoff verlangt.

Lassen an sich die angeführten Analysen schon mit ziemlicher Sicherheit erkennen, daß für das Galipin die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ in Betracht kommen dürfte, so tritt dies noch mehr hervor bei der Analyse des von Troeger und Kroseberg zuerst dargestellten Nitrogalipins und einiger seiner Derivate.

Nitrogalipin: $C_{20}H_{20}N_2O_5$.

Dieses nach Vorschrift von Troeger und Kroseberg bereitete Galipinderivat, das bei Einwirken von verdünnter Salpetersäure entsteht und im Gegensatz zum Nitroprodukt des Kusparins auch bei noch so langer Einwirkung der Säure nicht weiter abgebaut werden kann, zeigt die von genannten Autoren angegebenen physikalischen Eigenschaften. Auch nachstehende Analysen bestätigen die angegebene Formel und lassen erkennen, daß die Nitroverbindung sich nicht von einer Galipinformel $C_{19}H_{19}NO_3$ ableiten lassen kann.

1. 0,1184 g Substanz gaben 0,2828 g CO_2.
2. 0,2329 g Substanz gaben 0,5618 g CO_2 und 0,113 g H_2O.

Berechnet nach den Formeln:		Gefunden:	
$C_{20}H_{20}N_2O_5$:	$C_{19}H_{18}N_2O_5$:	1.	2.
C 65,18	64,39	65,16	64,92%
H 5,47	5,12	—	5,36%

Von einer Stickstoffbestimmung wurde abgesehen, da der Unterschied in den von den beiden Formeln sich ableitenden Stickstoffwerten ein zu geringer ist.

Besonders geeignet, um die Frage der beiden Formeln zu entscheiden, sind das bereits von Troeger und Kroseberg beschriebene Platin- und Goldsalz des Nitrogalipins. Hier sind es besonders die Kohlenstoffwerte, die deutliche Unterschiede erkennen lassen. Für ein Platinsalz von der Formel $(C_{20}H_{20}N_2O_5)_2H_2PtCl_6$ werden für Kohlenstoff 41,88%, für Wasserstoff 3,66% und für Platin 17,01% verlangt, während für ein von einer Nitrogalipinformel $C_{19}H_{18}N_2O_5$ sich ableitendes Platinsalz für Kohlenstoff 40,79%, für Wasserstoff 3,42% und für Platin 17,45% erforderlich sind. Besonders durch die Kohlenstoffbestimmung läßt sich die Frage,

welche der beiden Formeln dem Nitrogalipin zukomme, entscheiden. Es sind auch aus diesem Grunde bei der Verbrennung des Platinsalzes meist nur die Kohlenstoffwerte des Platinsalzes berücksichtigt worden.

1. 0,1282 g Substanz gaben 0,1980 g CO_2.
2. 0,1046 g Substanz gaben 0,1610 g CO_2.
3. 0,1138 g Substanz gaben 0,174 g CO_2 und 0,0367 g H_2O.
4. 0,0878 g Substanz gaben 0,1347 g CO_2 und 0,0288 g H_2O u. 0,015 g Pt.

Berechnet nach den Formeln:

	$(C_{20}H_{26}N_2O_5)_2H_2PtCl_6$:	$(C_{19}H_{18}N_2O_5)_2H_2PtCl_6$:
C	41,88	40,79%
H	3,66	3,42%
Pt	17,01	17,45%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.[1])	6.[1])
C	42,14	41,99	41,71	41,85	42,04%	—
H	—	—	3,61	3,67	3,53%	—
Pt	—	—	—	17,08	17,08	17,10%

In analoger Weise wurde das nach den Angaben von Troeger und Kroseberg bereitete Goldsalz des Nitrogalipins der Elementaranalyse unterworfen, zumal bisher von ihm nur Goldbestimmungen ausgeführt worden sind.

1. 0,0811 g Substanz ergaben 0,0998 g CO_2 und 0,0219 g H_2O.
2. 0,1047 g Substanz ergaben 0,1296 g CO_2 und 0,0283 g H_2O.
3. 0,1345 g Substanz ergaben 0,1666 g CO_2 und 0,0369 g H_2O und 0,0368 g Au.

Berechnet nach den Formeln:

	$(C_{20}H_{20}N_2O_5)HAuCl_4$:	$(C_{19}H_{18}N_2O_5)HAuCl_4$:
C	33,89	32,85%
H	2,99	2,76%
Au	27,84	28,40%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.[2])	5.[2])
C	33,57	33,77	33,79%	—	—
H	3,02	3,02	3,07%	—	—
Au	—	—	27,36	27,76	27,68%

Neu dargestellt wurden vom Nitrogalipin das Bromhydrat und Jodhydrat.

Bromhydrat des Nitrogalipins: $C_{20}H_{20}N_2O_5.HBr.2\,H_2O$.

Dieses Salz wird beim Lösen von Nitrogalipin mit heißem wässerigem Bromwasserstoff und nachherigem Erkalten der Lösung in Form von eigelben Krystallen erhalten. Aus Alkohol umkrystallisiert bildet es gelbe Krystallnadeln, die bei 177° schmelzen. Das Salz ist krystallwasserhaltig und verliert sein Krystallwasser beim Erhitzen über 100°.

---

[1]) Analysen von Troeger und Kroseberg.
[2]) Analysen von Kroseberg.

Wasserbestimmung:

1. 0,1548 g Substanz verloren 0,0114 g H_2O.
2. 0,1978 g Substanz verloren 0,0147 g H_2O.

Berechnet nach den Formeln:			Gefunden:	
$C_{20}H_{20}N_2O_5.HBr.2H_2O$:	$C_{19}H_{18}N_2O_5.HBr.2H_2O$:		1.	2.
H_2O 7,43	7,65		7,36	7,43%

Brombestimmung:

1. 0,1548 g Substanz ergaben 0,0591 g AgBr.
2. 0,1978 g Substanz ergaben 0,0765 g AgBr.
3. 0,2145 g Substanz ergaben 0,0824 g AgBr.
4. 0,1894 g Substanz ergaben 0,0737 g AgBr.
5. 0,2347 g Substanz ergaben 0,0901 g AgBr.

Berechnet nach den Formeln:					
$C_{20}H_{20}N_2O_5.HBr.2H_2O$:		$C_{19}H_{18}N_2O_5.HBr.2H_2O$:			
Br 16,47		16,96%			
Gefunden:					
1.	2.	3.	4.	5.	
Br 16,25	16,46	16,35	16,56	16,34%	

Jodhydrat des Nitrogalipins: $C_{20}H_{20}N_2O_5.HJ.3H_2O$.

Zum Jodhydrat gelangt man, wenn man das Nitrogalipin in wässerigem, vorher mit Quecksilber entjodetem, Jodwasserstoff in mäßiger Wärme löst und das beim Erkalten in gelben Krystallnadeln sich abscheidende Salz aus Alkohol umkrystallisiert. Das so erhaltene Salz enthält drei Moleküle Krystallwasser und schmilzt bei 182°.

Wasserbestimmung:

1. 0,2017 g Substanz verloren 0,0195 g H_2O.
2. 0,1064 g Substanz verloren 0,0103 g H_2O.

Berechnet nach den Formeln:		Gefunden:	
$C_{20}H_{20}N_2O_5.HJ.3H_2O$:	$C_{19}H_{18}N_2O_5.HJ.3H_2O$:	1.	2.
H_2O 9,82	10,08	9,67	9,68%

Jodbestimmung:

1. 0,2017 g Substanz ergaben 0,0847 g AgJ.
2. 0,1064 g Substanz ergaben 0,0454 g AgJ.
3. 0,1147 g Substanz ergaben 0,0486 g AgJ.
4. 0,1038 g Substanz ergaben 0,0438 g AgJ.
5. 0,1842 g Substanz ergaben 0,0779 g AgJ.

Berechnet nach den Formeln:					
$C_{20}H_{20}N_2O_5.HJ.3H_2O$:		$C_{19}H_{18}N_2O_5.HJ.3H_2O$:			
J 23,07		23,67%			
Gefunden:					
1.	2.	3.	4.	5.	
J 22,70	23,06	22,90	22,81	22,86%	

Jodmethylat des Nitrogalipins: $C_{20}H_{20}N_2O_5.CH_3J$.

Zur Darstellung dieser bisher noch nicht bekannten Verbindung wird Nitrogalipin in wenig Methylalkohol gelöst und mit überschüssigem, frisch destilliertem Jodmethyl zehn Stunden lang im geschlossenen Rohr bei Wasserbadtemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten hatte sich eine braune, körnige Substanz abgeschieden. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Abdunsten des Rohr-

inhaltes aus Alkohol umkrystallisiert, und es wurden zu Sternen vereinigte Krystalle erhalten, die unter Zersetzen bei 170° schmolzen.

Die Verbindung ergab beim Erhitzen auf 105° keinen Gewichtsverlust und nachstehende Analysenwerte:

1. 0,0732 g Substanz ergaben 0,0337 g AgJ.
2. 0,1034 g Substanz ergaben 0,0490 g AgJ.

Berechnet nach den Formeln:		Gefunden:	
$C_{20}H_{20}N_2O_5.CH_3J$:	$C_{19}H_{18}N_2O_5.CH_3J$:	1.	2.
J 24,87	25,58	24,88	24,89%

Versuche, das Nitrogalipin durch Erhitzen im trockenen Salzsäurestrom in analoger Weise zu entmethylieren, wie es nach Troeger und W. Müller bei dem Nitroabbauprodukt des Kusparins vom Schmelzpunkte 145° möglich war, haben zu keinem günstigen Resultat geführt, da scheinbar eine tiefergehende Zersetzung eintrat.

Bekanntlich kann man beim Kusparin, welches eine Methoxylgruppe enthält, durch Erhitzen desselben im trockenen Salzsäurestrom glatt zum Pyrokusparin durch Entmethylieren gelangen. Bei Einwirkung von Salpetersäure auf Kusparin gelangt man zur Nitroverbindung einer Base, die sich vom Kusparin um die Differenz C_2H_2O unterscheidet, aber noch die im ursprünglichen Kusparin vorhandene Methoxylgruppe enthält. Dieses Nitroprodukt läßt sich nun ebenso wie das Kusparin entmethylieren. Auf diese Weise gelangte man zu einer Verbindung, die aus dem sogenannten Pyrokusparin, d. h. dem entmethylierten Kusparin, bei Einwirkung von verdünnter Salpetersäure durch Eintritt einer Nitrogruppe in eine Base entsteht, die sich von dem Pyrokusparin um ein Minus von C_2H_2O unterscheidet. Wie schon erwähnt, zeigte hier das Nitrogalipin ein abweichendes Verhalten gegenüber dem Nitroabbauprodukt des Kusparins.

Daß sich aber die beim Kusparin angewandte Entmethylierungsmethode auch auf das Galipin anwenden läßt, beweist der nachstehende Versuch.

Entmethylierungsversuche des Galipins, Bildung eines Phenols von der Formel $C_{17}H_{15}NO_3$.

Die Entmethylierung wurde in der gleichen Weise ausgeführt, wie sie von Troeger und W. Müller beim Kusparin zur Anwendung kam. Das in einem Porzellanschiffchen abgewogene Galipin wurde in einem durch Luftbad erhitzten Glasrohre im trockenen Salzsäurestrom solange erhitzt, bis sich eine vom Chlormethyl herrührende Gasentwickelung nicht mehr bemerkbar machte. Das hierbei abgespaltene Chlormethyl wurde in einem mit starker Kalilauge beschickten Eudiometer aufgefangen. Es empfiehlt sich, das Luftbad so einzurichten, daß man beim Erhitzen das Schiffchen mit der Substanz durch ein im Luftbad angebrachtes Fenster beobachten kann, und ferner die Temperatur nicht über 190° steigen zu lassen. Bei Beobachtung dieser Kautelen ist es sogar möglich, eine quantitative, volumetrische Chlormethylbestimmung gleichzeitig auszuführen.

Zur weiteren Reinigung des entmethylierten Galipins, das nach dem Austreiben des Chlormethyls im Schiffchen als eine dunkle, geschmolzene Masse zurückbleibt, empfiehlt es sich, den Rückstand unter Erwärmen in salzsäurehaltigem Wasser zu lösen. Durch Kochen mit sehr viel Wasser kann man dann das aus dem erkalteten Filtrat in Form von gelben Prismen abgeschiedene Chlorhydrat hydrolytisch spalten. So erhält man dann das Phenol in Form von gelbbraunen Krystallen. Eine Reinigung des Phenols durch Lösen in Alkali und Ausfällen mit Mineralsäuren ist deswegen unzweckmäßig, weil hierbei eine starke Bräunung eintritt, die höchstwahrscheinlich mit einer tiefergehenden Zersetzung verbunden ist. Das durch Entmethylieren des Galipins entstandene dreiwertige Phenol zeigt hierin ein ähnliches Verhalten wie das Pyrogallol.

Versuche, dieses Phenol durch Erhitzen des Galipins mit konzentrierter Salzsäure unter Druck herzustellen, verliefen resultatlos; nach zwölfstündigem Erhitzen von 1 g Galipin mit 15 ccm konzentrierter Salzsäure im geschlossenen Rohr bei Wasserbadtemperatur resultierte nur das Chlorhydrat des Galipins. Höheres Erhitzen im Bombenofen auf 130—135° bei sonst gleichen Versuchsbedingungen ließ zwar eine Entmethylierung erkennen, jedoch gelang es nicht, ein einheitliches, reines Reaktionsprodukt zu erhalten.

Auch der in der Literatur zu Entmethylierungszwecken angeführte Bromwasserstoff hat sich beim Galipin nicht bewährt.

Weitere Versuche, die Entmethylierung mit dem bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel angewandten, wässerigen Jodwasserstoff zu erreichen, ließen zwar eine Entmethylierung erkennen, jedoch gelang es auch hier nicht, zu einem einwandfreien, analysenreinen Reaktionsprodukt zu gelangen. Denn selbst bei Einhaltung aller Vorsichtsmaßregeln ließ sich eine partielle Oxydation des Reaktionsproduktes durch den Sauerstoff der Luft nicht vermeiden.

Gleichfalls haben Versuche, das Galipin mittels Schwefelsäure zu entmethylieren, nur zu einer partiellen Entmethylierung geführt. Als 0,5 g Galipin mit 0,45509 g reiner konzentrierter Schwefelsäure und 5 ccm Wasser vier Stunden lang im geschlossenen Rohr bei Wasserbadtemperatur erhitzt wurden, schien vorzugsweise nur Sulfatbildung eingetreten zu sein; denn der größte Teil des angewandten Alkaloids konnte zurückgewonnen werden. Achtstündiges Erhitzen bei 125° im Rohr führte zu einem gelben, harzigen Produkt und zu einer gelben Flüssigkeit, in der Kohle suspendiert war. Auch bei diesem Versuch wurde der größte Teil des Galipins zurückerhalten, ein Phenol ließ sich in bemerkbarer Menge nicht isolieren.

Es ist schließlich noch der bereits in der Arbeit von Körner und Böhringer kurz skizzierte Versuch durch Zersetzen des trockenen Galipinsulfats beim Erhitzen eine Entmethylierung des Galipins zu erzielen, wiederholt worden. Beim Erhitzen des trockenen schwefelsauren Salzes im trockenen Kohlensäurestrom ist eine deutliche, unter Gasentwickelung eintretende Zersetzung erkennbar. Die Aufarbeitung des hierbei resultierenden Reaktionsproduktes bot jedoch in Anbetracht der zu größeren Versuchsreihen

nicht genügenden Galipinsulfatmenge besondere Schwierigkeiten. Es läßt sich jedoch aus dem experimentellen Befund schließen, daß auch das Erhitzen des Galipinsulfats eine teilweise bzw. vollständige Entmethylierung des Galipins zur Folge hat, und daß es sich in den beiden von Körner und Böhringer bei dieser Reaktion beobachteten Zersetzungsprodukten um solche Entmethylierungsprodukte handeln muß. Da bei der Leichtlöslichkeit des Galipinsulfats und der unzureichenden Menge des für die vorliegende Arbeit zur Verfügung stehenden Galipins Galipinsulfat in größerer Menge schwer zu beschaffen war, der Versuch, das Galipinsulfat zu zersetzen, aber nicht zu einem einheitlichen Reaktionsprodukt, sondern zu einem Gemisch führte, so ist von einer weiteren Verfolgung dieser Versuche abgesehen worden. Hauptsächlich geschah dies, da, wie aus dem vorhergehenden ersichtlich ist, der beste Weg zur Gewinnung des bei der vollständigen Entmethylierung des Alkaloids entstehenden dreiwertigen Phenols im Erhitzen des Galipins im trockenen Salzsäurestrom besteht. Denn hierbei erhält man das Phenol in Form seines Chlorhydrats in trockener, kompakter Form, während bei allen anderen vorgenannten Entmethylierungsversuchen entweder die Anwesenheit von Wasser störend wirkt oder die Entmethylierung nur stufenweise erfolgt. Daß beim Erhitzen im Salzsäurestrom eine vollständige Entmethylierung eintritt, läßt sich auch durch die nachfolgenden, volumetrischen, quantitativen Chlormethylbestimmungen beweisen.

Analysen[1]).

I. 0,0704 g Galipin ergaben beim Erhitzen im trockenen Salzsäurestrom auf 190° 14,3 ccm Chlormethyl, bei 17° und 745 mm, was einem Gehalt von 46,2% Chlormethyl entspricht. Der Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ entspricht ein Gehalt von 46,83% Chlormethyl.

II. 0,100 g Galipin ergaben beim Erhitzen 19,9 ccm Chlormethyl bei 12° und 745 mm. Dies entspricht einem Chlormethylgehalt von 46%.

Daß in dem beim Kochen des obigen Phenolchlorhydrates mit Wasser gebildeten Körper, der ein gelblichbraunes Krystallpulver darstellt, das bei 225° schmelzende dreiwertige Phenol von der Formel $C_{17}H_{15}NO_3$ vorliegt, bestätigen die nachstehenden Analysen. Das Phenol ist krystallwasserfrei.

1. 0,1020 g Substanz ergaben 0,2708 g CO_2 und 0,0491 g H_2O.
2. 0,1746 g Substanz ergaben 0,4632 g CO_2 und 0,0853 g H_2O.
3. 0,1642 g Substanz ergaben 7 ccm N bei 16° und 755 mm Druck.

Auch diese Analysen sind eine Bestätigung dafür, daß dem Galipin die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ und nicht die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ zukommt. Denn es ist nicht anzunehmen, daß die Elementaranalyse ein Plus an Kohlenstoff ergeben wird.

[1]) Bei diesen Analysen sind die Löslichkeit des Chlormethyls in konzentrierter Kalilauge und die der Salzsäure beigemengte Luft berücksichtigt.

	Berechnet nach den Formeln:		Gefunden:		
	$C_{17}H_{15}NO_3$:	$C_{16}H_{13}NO_3$:	1.	2.	3.
C	72,57	71,89	72,43	72,37%	–
H	5,38	4,90	5,39	5,47%	–
N	4,98	5,24	–	–	5,002%

Daß in diesem dreiwertigen Phenol eine Verbindung von basischem Charakter vorliegt, wenn derselbe auch nur schwach ausgeprägt ist, wie es die hydrolytische Spaltung des Chlorhydrats beim Kochen mit viel Wasser beweist, ersieht man aus den nachstehend verzeichneten Salzen.

Chlorhydrat des Phenols: $C_{17}H_{15}NO_3.HCl.1\frac{1}{2}H_2O$.

Das Chlorhydrat wird erhalten, wenn man das Phenol in wässeriger Salzsäure unter Erwärmen löst und die Lösung erkalten läßt. Es scheidet sich in Form von gelben, bei 112° schmelzenden Prismen ab. Das Salz ist krystallwasserhaltig und verliert beim Erhitzen auf 105° $1\frac{1}{2}$ Molekül Krystallwasser.

Wasserbestimmung:

1. 0,1673 g Substanz verloren 0,0129 g H_2O.

Chlorbestimmung:

2. 0,0652 g Substanz ergaben 0,0269 g AgCl.
3. 0,1041 g Substanz ergaben 0,0428 g AgCl.

	Berechnet nach den Formeln:	
	$C_{17}H_{15}NO_3.HCl.1\frac{1}{2}H_2O$:	$C_{16}H_{13}NO_3.HCl.1\frac{1}{2}H_2O$:
H_2O	7,84	8,17%
Cl	10,29	10,72%

	Gefunden:		
	1.	2.	3.
H_2O	7,71%	–	–
Cl	–	10,21	10,17%

Bromhydrat des Phenols: $C_{17}H_{15}NO_3.HBr.H_2O$.

Das analog dem Chlorhydrat bereitete Bromhydrat bildet ebenfalls gelbe, bei 85° schmelzende Prismen, die ein Molekül Krystallwasser enthalten, das beim längeren Erhitzen auf eine unterhalb des Schmelzpunktes — etwa 80° — liegende Temperatur ausgetrieben werden kann.

Wasserbestimmung:

1. 0,0955 g Substanz verloren 0,0045 g H_2O.
2. 0,1045 g Substanz verloren 0,0049 g H_2O.

Chlorbestimmung:

3. 0,0955 g Substanz ergaben 0,0471 g AgBr.
4. 0,1045 g Substanz ergaben 0,0510 g AgBr.

	Berechnet nach den Formeln:	
	$C_{17}H_{15}NO_3.HBr.H_2O$:	$C_{16}H_{13}NO_3.HBr.H_2O$:
H_2O	4,74	4,92%
Br	21,02	21,83%

	Gefunden:			
	1.	2.	3.	4.
H_2O	4,71	4,69%	–	–
Br	–	–	20,99	20,77%

Versuche, von dem Phenol Gold- oder Platinsalze darzustellen, hatten insofern nicht den gewünschten Erfolg, als es bisher in keiner Weise gelang, die mit Platinchlorid und Goldchlorid erhaltene Fällung in analysenreinem Zustande zu erhalten.

Isomerisierung des Galipins.

Wie in der Einleitung der Arbeit schon erwähnt, gelingt beim Galipin die Isomerisierung ebenso wie beim Kusparin. Beim Kusparin kann man zur Isomerisierung verschiedene Wege einschlagen. Isokusparin bildet sich zum Beispiel beim Erhitzen des Jodmethylats, ferner bei Einwirkung von wässeriger Kalilauge oder feuchtem Silberoxyd auf das Jodmethylat, Jodäthylat und Jodpropylat des Kusparins und schließlich am einfachsten, wenn man durch das geschmolzene Kusparin dampfförmiges Jodmethyl leitet.

Wenn die Annahme auf Richtigkeit beruhen sollte, daß die beim Abbau des Kusparins gewonnene Oxychinolinkarbonsäure identisch ist mit der Oxychinolinkarbonsäure, die beim Abbau des Galipins erhalten wird, so wäre eine Isomerisierung des Galipins analog dem Kusparin möglich gewesen, da ja dann beide Alkaloide die Methoxylgruppe, von der das Hydroxyl in der Oxychinolinkarbonsäure stammt, an derselben Stelle im Chinolinkern enthalten müssen. Wie beim Galipinjodmethylat angeführt ist, bietet die Reingewinnung dieser Verbindung gewisse Schwierigkeiten. Deshalb ist zunächst von einer Ueberführung des Galipins über das Jodmethylat abgesehen worden und der zweite Weg zur Darstellung der Isoverbindung gewählt worden.

Man gelangt glatt und mit guter Ausbeute zu einer dem Galipin isomeren Base, wenn man durch geschmolzenes Galipin mittels eines Aspirators Jodmethyldampf hindurchleitet. Eine analoge Erscheinung, wie sie bei dem Isomerisieren des Kusparins beobachtet wurde, nämlich ein Festwerden der geschmolzenen Reaktionsmasse beim Durchleiten des Jodmethyldampfes konnte beim Galipin nicht festgestellt werden; nur ein Zäherwerden der geschmolzenen Masse konnte man erkennen. Zunächst beobachtet man beim Durchleiten eines langsamen Jodmethylstromes durch das geschmolzene Galipin keine Veränderung, bei etwa 130° wird die geschmolzene Masse dunkler, und das Jodmethyl wird scheinbar absorbiert. Läßt man jetzt die Temperatur sinken, so wird die Schmelze glasig und fest, um bei etwa 130° erst wieder flüssig zu werden. Erhöht man die Temperatur über 130°, so beobachtet man das Auftreten von kleinen, vermutlich von Jodmethyl herrührenden Bläschen, die aus der zähen geschmolzenen Masse austreten. Um die Reaktion vollständig zu Ende zu führen, steigert man die Temperatur unter stetigem Einleiten von Jodmethyl allmählich bis auf 190° bzw. 200°. Nach dem Abkühlen bestand das Reaktionsprodukt aus einer braunen, glasigen Masse. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein jodfreies Produkt in Form von schönen, seidenglänzenden, biegsamen, schneeweißen Krystallnadeln, die bei 165° schmelzen, fast 50° höher als das Ausgangsmaterial, das Galipin.

Daß es sich in diesem Produkte um eine dem Galipin isomere Base handelt, geht aus den nachstehenden Analysen hervor. Die Verbindung enthält kein Krystallwasser.

1. 0,0970 g Substanz ergaben 0,2635 g CO_2 und 0,0577 g H_2O.
2. 0,1250 g Substanz ergaben 5 ccm N bei 15° u. 759 mm Druck.

Berechnet nach den Formeln:		Gefunden:	
$C_{20}H_{21}NO_3$:	$C_{19}H_{19}NO_3$:	1.	2.
C 74,27	73,76	74,11%	—
H 6,55	6,19	6,66%	—
N 4,33	4,53	—	4,70%

Wenn die Vermutung richtig war, daß die Isomerisierung analog wie beim Kusparin durch Wanderung der Methylgruppe vom Methoxyl zum Stickstoff des Chinolinkerns eingetreten war, so mußte die Zeisel-Bestimmung die Anwesenheit von nur noch zwei Methoxylgruppen, ferner die Methode von Herzig und Meyer die Anwesenheit der Methylimidgruppe in der bei 165° schmelzenden Base ergeben.

Methoxylbestimmung nach Zeisel.

0,2206 g Galipin ergaben bei der in bekannter Weise ausgeführten Bestimmung beim Erhitzen 0,3191 g AgJ, entsprechend 9,24% CH_3.

Berechnet nach den Formeln		Gefunden:
$C_{20}H_{21}NO_3$:	$C_{19}H_{19}NO_3$:	
$2CH_3$ 9,30	9,72	9,24%

Bestimmung der Methoxyl- und Methylimidgruppe zusammen nach der Methode von Herzig und Meyer.

0,0787 g Galipin ergaben 0,1611 g AgJ. Dies entspricht einem Gehalt von 13,1% CH_3, während für die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ 13,95% CH_3 verlangt wird.

Chlorhydrat des Isogalipins: $C_{20}H_{21}NO_3.HCl.5\,H_2O$.

Löst man die bei 165° schmelzende Base unter Erwärmen in verdünnter Salzsäure, so scheidet sich zunächst beim Erkalten das Chlorhydrat als gelbes Oel ab, das aber nach längerem Stehen oder beim Reiben mit einem Glasstab krystallinisch wurde. Werden die abgeschiedenen Krystalle mitsamt der Flüssigkeit, in der sie sich ausgeschieden haben, von neuem erwärmt, so gehen sie in Lösung, und beim Erkalten scheidet sich nun das Chlorhydrat in Form von weißgelben tafelförmigen Krystallen ab, die fünf Moleküle Krystallwasser enthalten und bei 234° schmelzen.

Wasserbestimmung:

1. 0,1353 g Substanz verloren 0,0270 g H_2O.
2. 0,1047 g Substanz verloren 0,0201 g H_2O.

Chlorbestimmung:

3. 0,1353 g Substanz ergaben 0,0430 g AgCl.
4. 0,1047 g Substanz ergaben 0,0331 g AgCl.

Berechnet nach den Formeln:

	$C_{20}H_{21}NO_3.HCl.5\,H_2O$:	$C_{19}H_{19}NO_3.HCl.5\,H_2O$:
H_2O	20,03	20,67%
Cl	7,88	8,14%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.
H_2O	19,96	19,20%	—	—
Cl	—	—	7,86	7,82%

Bromhydrat des Isogalipins: $C_{20}H_{21}NO_3.HBr.2\,H_2O$.

Erwärmt man die bei 165° schmelzende Base mit verdünntem Bromwasserstoff, so schmilzt das Alkaloid zunächst zu einer gelben Masse zusammen, die sich bei längerem Kochen auflöst. Nach dem Erkalten scheidet sich das Bromhydrat in Form gelblicher Prismen ab, die zwei Moleküle Krystallwasser enthalten und bei 223° schmelzen.

Wasserbestimmung:

1. 0,1221 g Substanz verloren 0,0099 g H_2O.
2. 0,0806 g Substanz verloren 0,0064 g H_2O.

Brombestimmung:

3. 0,1221 g Substanz ergaben 0,0520 g AgBr.
4. 0,0806 g Substanz ergaben 0,0343 g AgBr.

Berechnet nach den Formeln:

	$C_{20}H_{21}NO_3.HBr.2\,H_2O$:	$C_{19}H_{19}NO_3.HBr.2\,H_2O$:
H_2O	8,19	8,45%
Br	18,15	18,75%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.
H_2O	8,11	7,94%	—	—
Br	—	—	18,12	18,11%

Jodhydrat des Isogalipins: $C_{20}H_{21}NO_3.HJ.H_2O$.

Zum Jodhydrat gelangt man am einfachsten, wenn man das Isogalipin in einem wässerigen Jodwasserstoff, der vorher durch roten Phosphor von freiem Jod befreit war, unter Erwärmen löst. Aus der erkaltenden Flüssigkeit scheidet sich dann das Jodhydrat in Form von bräunlich gelben Stäbchen ab, deren Schmelzpunkt bei 206° liegt. Das Jodhydrat enthält ein Molekül Krystallwasser.

Wasserbestimmung:

1. 0,0968 g Substanz ergaben 0,0037 g H_2O.
2. 0,1452 g Substanz ergaben 0,0054 g H_2O.

Jodbestimmung:

3. 0,0968 g Substanz ergaben 0,0479 g AgJ.
4. 0,1452 g Substanz ergaben 0,0719 g AgJ.

Berechnet nach den Formeln:

	$C_{20}H_{21}NO_3.HJ.H_2O$:	$C_{19}H_{19}NO_3.HJ.H_2O$:
H_2O	3,84	3,96%
J	27,05	27,88%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.
H_2O	3,82	3,72%	—	—
J	—	—	26,75	26,67%

Platinsalz des Isogalipins: $(C_{20}H_{21}NO_3)_2H_2PtCl_6.4\,H_2O$.

Fügt man zur wässerigen Lösung des Chlorhydrats Platinchloridlösung, so entsteht ein bräunlich gelber Niederschlag, der sich aus verdünnter Salzsäure umkrystallisieren läßt und so gereinigt dunkelgelbe Prismen ergibt, die bei 198—199° unter Zersetzung schmelzen. Von diesem Platinsalz wurden außer dem Krystallwasser, Platin-, auch der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt ermittelt.

Wasserbestimmung:

1. 0,3806 g Substanz verloren 0,0240 g H_2O.

Platinbestimmung:

2. 0,0901 g Substanz ergaben 0,0154 g Pt.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung:

3. 0,1903 g Substanz ergaben 0,2965 g CO_2 und 0,0796 g H_2O.

Berechnet nach den Formeln:

$(C_{20}H_{21}NO_3)_2H_2PtCl_6.4\,H_2O$:		$(C_{19}H_{19}NO_3)_2H_2PtCl_6.4\,H_2O$:
H_2O	6,39	6,55%
Pt	17,30	17,74%
C	42,55	43,64%
H	4,64	4,76%

Gefunden:

	1.	2.	3.
H_2O	6,31%	—	—
Pt	—	17,09%	—
C	—	—	42,50%
H	—	—	4,68%

Versuche zur Darstellung des Goldsalzes haben bisher nicht zum Ziel geführt. Goldchloridlösung zur wässerigen Lösung des Chlorhydrat gefügt, liefert zwar einen amorphen Niederschlag, doch waren bisher alle Versuche vergeblich, ein Goldsalz in krystallisierter Form zu erhalten.

Jodmethylat des Isogalipins.

Zwecks Darstellung des Jodmethylats des Isogalipins wurden in zwei Versuchsreihen je 0,5 g der bei 165° schmelzenden Base mit 5 g frisch destilliertem Jodmethyl und 4 g Methylalkohol mehrere Stunden im geschlossenen Rohre auf 100° erhitzt. In der ersten Versuchsreihe, bei der die Komponenten etwa zehn Stunden lang auf 100° erhitzt wurden, lieferte die Reaktionsflüssigkeit nach dem Abdunsten des Lösungsmittels und Umkrystallisieren aus Alkohol helle und dunkle Krystalle, von denen die hellen bei 148°, die dunkleren bei 103° schmolzen. Beim Umkrystallisieren der vereinten Krystalle entstanden bei 161° schmelzende Krystalle in Nadelform. Hiernach scheint also das Ausgangsmaterial zurückentstanden zu sein.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurden die Komponenten 16 Stunden lang erhitzt. Beim Oeffnen des Rohres war Druck bemerkbar. Nach dem Abdunsten der Flüssigkeit hinterblieb ein dunkler, graugelber Rückstand, der zweimal aus Alkohol und einmal aus Wasser krystallisiert gelbe, bei 106—108° schmelzende

Nadeln lieferte. Beim längeren Liegen an der Luft nahmen diese Krystalle eine klebrige Beschaffenheit an; sie wurden deshalb noch einmal aus Alkohol unter Zusatz von wenig Jodmethyl umkrystallisiert, wobei wieder gut ausgebildete Krystallnadeln erhalten wurden, die zu warzenähnlichen Gebilden vereinigt waren und bei 105° schmolzen. Als diese Substanz im Exsikkator 24 Stunden lang gelegen hatte, ließ sich äußerlich eine Veränderung nicht wahrnehmen, aber wohl war eine Erhöhung des Schmelzpunktes zu konstatieren. Die Substanz sinterte bei 125° und schmolz erst bei 144°.

Allem Anscheine nach ist das Jodmethylat — denn um dieses scheint es sich in der bei 106—108° schmelzenden Verbindung zu handeln — ein sehr unbeständiger Körper, der schon, wie die gemachten Angaben erkennen lassen, bei gewöhnlicher Temperatur beim Liegen an der Luft eine Veränderung, vermutlich unter Abgabe von Jodmethyl, erfährt. Daß diese Zersetzung in der Hitze noch rascher vor sich geht, bestätigen einige Versuchsreihen, bei denen das frisch unter Zusatz von Jodmethyl umkrystallisierte Präparat kürzere oder längere Zeit auf etwa 105° erhitzt wurde. Bei kurzem Erhitzen wurden Gewichtsverluste von 2,67%, 2,66% und 2,93% und im letzten Falle ein Jodgehalt von 13,3% erhalten. Bei längerem Erhitzen konnte sogar ein Gewichtsverlust von 10,33% konstatiert werden.

In einer neuen Versuchsreihe ist das abermals unter Zusatz von Jodmethyl umkrystallisierte, vermeintliche Jodmethylat, das bei 90° sinterte und bei 109° schmolz, längere Zeit im Kohlensäurestrom erhitzt worden. Hierbei wurde das Erhitzungsgefäß mit zwei Vorlagen in Verbindung gebracht, die alkoholische Silbernitratlösung enthielten. Es war anzunehmen, daß, wenn der Gewichtsverlust vom abgespaltenen Jodmethyl herrühren sollte, solches in der alkoholischen Silbernitratlösung zur Absorption gelangen würde.

Analyse:

0,0917 g Substanz verloren beim Erhitzen unter oben genannten Bedingungen 0,0227 g, entsprechend 24,7%.

Bei Abspaltung von Jodmethyl aus einem normalen Jodmethylat hätte der Gewichtsverlust 30,5% betragen müssen, sofern das Salz kein Krystallwasser enthielt. Während der Gewichtsverlust der Substanz nur 24,7% ausmacht, betrug die Menge des in der Silbernitratlösung durch Absorption des abgespaltenen Jodmethyls entstandenen Jodsilbers 26,93%. Es waren nämlich 0,0418 g Jodsilber gewogen worden.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß das aus Wasser krystallisierte Produkt ein Molekül Krystallwasser enthält da ein Jodmethylat von der Formel $C_{20}H_{21}NO_3.CH_3J.H_2O$ 3,73% Krystallwasser verlangt und dann der Gewichtsverlust für abgespaltenes Jodmethyl 29,4% betragen müßte.

Sowohl der beim Erhitzen auf 105° von vermeintlichem Jodmethylat auftretende Gewichtsverlust als auch die beim starken Erhitzen im Kohlensäurestrom gefundene Gewichtsabnahme von

24,7% und die Menge des aufgefangenen Jodmethyls von 26,93% entsprechen nur sehr annähernd einer solchen Annahme. Es machte daher den Eindruck, als wenn das Jodmethyl von der bei 165° schmelzenden Base nicht fest genug gehalten wird. Dies wird auch erklärlich, wenn man im Isogalipin eine Methylimidgruppe annehmen muß und die Anlagerung des Jodmethyls sich nur dadurch erklären kann, daß der dreiwertige Stickstoff der Methylimidgruppe unter Aufnahme von Jodmethyl in fünfwertigen übergeht. Infolge von Materialmangel ist von einer weiteren Verfolgung dieser Versuche abgesehen worden. Erwähnt sei nur noch, daß die glasige Masse, die beim Erhitzen des vermeintlichen Jodmethylats resultierte, nach dem Zerreiben und Umkrystallisieren ein gelbes Pulver lieferte: dasselbe war in Wasser unlöslich, löslich in Säure und durch Soda wieder ausfällbar; wahrscheinlich liegt in ihm die Isobase vor.

Isonitrogalipin: $C_{20}H_{20}N_2O_5$.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, empfiehlt sich zur Darstellung des Isonitrogalipins nicht die Einwirkung von Jodmethyldämpfen auf geschmolzenes Nitrogalipin, da hierbei das resultierende Reaktionsprodukt bei der Reinigung Schwierigkeiten bietet. Es wurde aus diesem Grunde eine direkte Nitrierung des Isogalipins versucht. Bereits Troeger und Kroseberg stellten fest, daß im Gegensatz zum Kusparin Galipin tagelang mit verdünnter Salpetersäure erhitzt werden kann, ohne daß man weiter als bis zu einem Mononitrogalipin gelangt. Durch die eingetretene Nitrogruppe setzt das Nitrogalipin dem weiteren Abbau einen energischen Widerstand entgegen. Anders ist es beim Kusparin, bei dem die Salpetersäure nitrierend und abbauend zugleich wirkt und bei dem das zuerst gebildete Nitroabbauprodukt bei lang anhaltender Einwirkung von verdünnter Salpetersäure bis zur Oxychinolinkarbonsäure abgebaut wird. Diesem eigenartigen Verhalten des Galipins Rechnung tragend, war anzunehmen, daß auch beim Isogalipin die Einwirkung von Salpetersäure nur ein Nitroprodukt liefern würde. Der Versuch hat die Vermutung bestätigt.

Uebergießt man Isogalipin vom Schmelzpunkte 165° mit 10%iger Salpetersäure, so entsteht eine gelbe klebrige Masse, die beim Erhitzen in Lösung geht. Die Lösung färbt sich zuerst rot, dann wird sie blau, nimmt schließlich beim weiteren Erwärmen eine tiefviolette, tintenartige Färbung an und wird schließlich wieder heller unter gleichzeitiger Abscheidung eines gelbgefärbten Reaktionsproduktes, das unter dem Mikroskop eine teilweise krystallinische Struktur erkennen läßt. Nach dem Sammeln und Auswaschen wird die Verbindung mit überschüssiger Sodalösung erwärmt, um so ein eventuell entstandenes Nitrat zu zerlegen. Man erhält so ein weißgelbes Produkt, das nach längerem Digerieren auf dem Wasserbad sich flockig abscheidet. Es wurde nach dem Erkalten gesammelt und aus Eisessig umkrystallisiert; man bekommt dann gelbbraun gefärbte, bei 237° schmelzende Nadeln. Die Analyse bestätigt, daß es sich um ein Isomeres des von Troeger und Kroseberg beschriebenen Nitrogalipins handelt. Krystallwasser enthält der neu entstandene Körper nicht.

0,0663 g Substanz ergaben 0,1577 g CO_2 und 0,0325 g H_2O.
0,1533 g ergaben 9,5 ccm bei 13° und 760 mm Druck.

Berechnet auf die Formel $C_{20}H_{20}N_2O_5$:	Gefunden:
C 65,18	64,89%
H 5,47	5,49%
N 7,61	7,40%

Auffallend an dieser Nitroverbindung sind die geringen basischen Eigenschaften. Während das Nitrogalipin, bei dem noch alle drei Methoxylgruppen vorhanden sind, zur Bildung gut charakterisierter Salze und Doppelsalze befähigt ist, wollte bei diesem Isonitrogalipin die Salzbildung nicht gelingen. Das einzige Derivat, das sich herstellen ließ, ist das Jodhydrat der Nitroverbindung.

Jodhydrat des Nitroisogalipins: $C_{20}H_{20}N_2O_5 . HJ . H_2O$.

Dasselbe erhält man, wenn man Isonitrogalipin in Eisessig löst und hierzu entjodeten, filtrierten, wässerigen Jodwasserstoff fügt. Es entsteht ein flockiger Niederschlag. Dieser schied sich beim Erkalten aus wasserhaltigem Eisessig in hellgelben Nadeln aus, die keinen scharfen Schmelzpunkt erkennen lassen; sie bräunten sich bei etwa 159° und schmolzen in einem Fall bei 167°, im zweiten Fall bei 172°. Es scheint sich um ein wasserhaltiges Produkt zu handeln, wenn auch die Wasserbestimmung bei der Analyse etwas niedrig ausfiel.

Wasserbestimmung:

1. 0,0825 g Substanz verloren 0,0024 g H_2O.
2. 0,0721 g Substanz verloren 0,0022 g H_2O.

Jodbestimmung:

3. 0,0825 g Substanz ergaben 0,0365 g AgJ.
4. 0,0721 g Substanz ergaben 0,0329 g AgJ.

Berechnet auf die Formel		Gefunden:			
$C_{20}H_{20}N_2O_5 . HJ . H_2O$:		1.	2.	3.	4.
H_2O	3,50	2,91	3,10%	—	—
J	24,70	—	—	23,92	24,55%

Wie zu erwarten war, wird beim Nitrogalipin durch den Eintritt der Nitrogruppe der basische Charakter etwas vermindert. Trotzdem ist dieser basische Charakter, wie zahlreiche Derivate zeigten, noch deutlich wahrnehmbar. Durch die Wanderung der Methylgruppe vom Methoxyl des Chinolinkerns zum Stickstoff dieses Kerns tritt ebenfalls eine Verminderung der basischen Eigenschaften ein. Isogalipin ist noch zur Bildung von Salzen und Doppelsalzen befähigt, doch scheint die quaternäre Ammoniumverbindung, das Jodmethylat des Isogalipins, von nur geringer Beständigkeit zu sein, da die Isolierung große Schwierigkeiten bietet. Sind nun, wie es beim Nitroisogalipin der Fall ist, die Nitrogruppe und Methylimidgruppe gleichzeitig vorhanden, so ist der basische Charakter fast gleich Null, und nur an der Bildung des Jodhydrates läßt sich noch ein schwach ausgeprägter basischer Charakter erkennen.

Versuche, beim Galipin und beim Isogalipin einen Hoffmann'schen Abbau auszuführen, sind über ein orientierendes

Stadium nicht hinausgekommen, da zwecks Darstellung eines einwandfreien Jodmethylats es sowohl beim Galipin als auch beim Isogalipin am nötigen Ausgangsmaterial gefehlt hat.

Frage nach der Identität des Galipins mit Galipidin.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, war es anfänglich mit größter Schwierigkeit verbunden, eine gute Trennung und Reinigung der Angosturaalkaloide zu erreichen. Erst das von Körner und Böhringer sowie von Troeger und seinen Mitarbeitern angewandte Oxalatverfahren ermöglichte es, eine praktisch gut ausführbare Trennung der einzelnen Alkaloide zu erreichen. Von besonderem Vorteil ist diese Methode deshalb, weil sie neben der Trennung der Hauptalkaloide eine völlige Ausschaltung der amorphen Basen gelingen läßt. Das Fehlen einer guten Trennungsmethode hat zur Folge gehabt, daß zum Teil widersprechende Angaben über die Mengenverhältnisse der verschiedenen Alkaloide in der Angosturarinde gemacht worden sind. So wird von Beckurts und Frerichs und Beckurts und Nehring mitgeteilt, daß in der Rinde wechselnde Mengen von Kusparin, Galipin, Kusparidin und Galipidin vorhanden sind, während Körner und Böhringer sowie Troeger und seine Mitarbeiter, die nach denselben chemischen Trennungsmethoden arbeiteten, kein Galipidin nachweisen konnten, trotz Aufarbeitung vieler Rindenextrakte — von Troeger allein drei verschiedene Extrakte. — Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß das zur Darstellung der Galipidinderivate benutzte Alkaloid nicht ein einheitliches chemisches Individuum, sondern ein, wahrscheinlich durch die nur äußerst schwer vom Galipin zu trennenden amorphen Basen verunreinigtes Galipin gewesen ist. Diese Vermutung wird noch verstärkt durch den Umstand, daß es Beckurts und seinen Mitarbeitern gelungen ist, durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt des Galipidins von 111° auf 113° zu erhöhen. Für Galipin wurde von letztgenannten Autoren der Schmelzpunkt 115,5° angegeben, derselbe, den auch Körner und Böhringer für dieses Alkaloid ermittelt haben und der auch von Troeger und seinen Mitarbeitern bei allen Galipinpräparaten, die aus verschiedenen Extrakten stammten, bestätigt wurde. Wenn es Beckurts und Frerichs nicht gelungen ist, durch öfteres Umkrystallisieren den Schmelzpunkt noch weiter zu erhöhen, so liegt dies wohl daran, daß geringste Mengen der das Galipin stets begleitenden, amorphen Basen eine Schmelzpunktdepression von 2,5° veranlassen, und daß es auch auf rein physikalischem Wege unmöglich ist, die letzten Reste der verunreinigenden amorphen Base zu entfernen.

Auch mit Hilfe der Elementaranalyse ist es nicht mit unbedingter Sicherheit möglich, die Entscheidung zu treffen, ob es sich um ein Galipidin oder Galipin handelt, denn die Analysenwerte, die sich aus den für die beiden Basen aufgestellten Formeln berechnen, zeigen nur relativ geringe Differenzen. Dies geht aus nachstehenden Uebersichten hervor:

Galipin F. 115,5°	Galipidin F. 113°
$C_{20}H_{21}NO_3$:	$C_{19}H_{19}NO_3$:
C 74,3	73,7%
H 6,6	6,2%
N 4,4	4,5%

Auch die Gegenüberstellung einiger Derivate des Galipins bzw. des Galipidins zeigt, daß auch durch deren Analyse nicht die Entscheidung getroffen werden kann, ob Galipin und Galipidin nebeneinander bestehen:

	Galipinchlorhydrat (wasserfrei).	Galipidinchlorhydrat (wasserfrei.)
berechnet:	HCl 10,1	10,6%
gefunden:	HCl 10,0[1])	10,3%[1])

Allerdings unterscheiden sich die beiden Chlorhydrate durch ihren Krystallwassergehalt. Beckurts und Nehring beschreiben das Galipinchlorhydrat als eine mit vier Molekülen Wasser, das Galipidinchlorhydrat als eine mit drei Molekülen Wasser krystallisierende Verbindung.

Das Bromhydrat des Galipins bzw. des Galipidins sind als wasserfreie Verbindungen angegeben.

	Galipinbromhydrat:	Galipidinbromhydrat:
berechnet:	HBr 20,50	20,77%
gefunden:	HBr 19,98[1])	20,62%[1])

	Goldsalz des Galipins:	Galipidins:
berechnet:	Au 29,69	30,20%
gefunden:	Au 29,75[1])	29,90%[1])

	Platinsalz des Galipins:	Galipidins:
berechnet:	Pt 18,50	18,90%
gefunden:	Pt 18,43[1])	18,96%[1])

	Jodmethylat des Galipins F. 146°:	Galipidins F. 142°:
berechnet:	J 27,28	28,15%
gefunden:	J 26,80[1])	28,19%[2])

	saures Sulfat des Galipins:	Galipidins:
berechnet:	H_2SO_4 23,26	24,10%
gefunden:	H_2SO_4 21,70	23,40%

Aus dieser Uebersicht wird man ersehen, wie schwierig es ist, auf analytischem Wege die Frage zu entscheiden, ob es sich um Galipin oder Galipidin in den untersuchten Produkten gehandelt hat. Da man in den Analysen wohl immerhin mit einer Fehlergrenze von 0,2% nach oben und unten zu rechnen hat, so läßt sich bei den Analysen der freien Base, des Chlorhydrats, des Bromhydrats, des Goldsalzes und des Platinsalzes nur dann mit absoluter Sicherheit die Frage nach der unitären Formel entscheiden, wenn ein absolut reines Ausgangsmaterial vorhanden gewesen ist.

[1]) Analysen von Nehring.
[2]) Analyse von Frerichs.

Wie oben gezeigt, als es sich um die Frage nach der unitären Formel handelte, sind es verhältnismäßig nur recht wenige Derivate, die sich hierzu eignen. Am meisten ist dies beim Jodmethylat der Fall, da hier die Differenz in Jodgehalt relativ groß ist. Leider ist aber die Neubeschaffung eines einwandfreien Jodmethylats eine nicht so leichte Aufgabe, wie man denken sollte. Die nahe aneinander liegenden Schmelzpunkte des Galipin- und Galipidinjodmethylats sprechen für die Identität der beiden Alkaloide. Einen weiteren Beweis dafür liefert die Analyse des von Frerichs hergestellten Sulfats. Das saure Sulfat des Galipidins ergab 23,4% H_2SO_4, während sich für ein Galipidinsulfat der Formel $C_{19}H_{19}NO_3 . H_2SO_4$ ein Schwefelsäuregehalt von 24,1% ergeben würde; das saure Galipinsulfat von der Formel $C_{20}H_{21}NO_3 . H_2SO_4$ erfordert dagegen einen Schwefelsäuregehalt von 23,2%.

Noch bezeichnender für die Identität des Galipidins mit Galipin sind die von A. Lachwitz[1]) ausgeführten Untersuchungen über die Einwirkung von Halogenalkylen auf Galipidin. Die von genanntem Mitarbeiter ausgeführten Versuche haben schließlich beim Hoffmann'schen Abbau zu einem sogen. Methylgalipidin geführt, für das dieselben physikalischen Eigenschaften und die gleiche Zusammensetzung ermittelt wurde, wie sie für das oben beschriebene Isogalipin angegeben sind. Dieses Methylgalipidin wird aus Galipidinjodmethylat bei Einwirkung von Kalilauge in Form von weichen, seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkte 166° erhalten. Da die Elementaranalyse, das Chlorhydrat und das Platinsalz des Methylgalipidins für die unitäre Formel $C_{20}H_{21}NO_3$ sprechen, so ist anzunehmen, daß es mit dem sogenannten Isogalipin (Schmelzpunkt 165°) identisch ist, das aus Galipin bei Einwirkung von Jodmethyldampf auf die geschmolzene Base erhalten wird.

Da das Isokusparin sowohl bei dem Versuch des Hoffmann'schen Abbaues als auch bei Einwirken von Kalilauge auf sein Jodmethylat oder beim Durchleiten von Jodmethyldampf durch geschmolzenes Kusparin erhalten wird, so ist anzunehmen, daß auch das Isogalipin, das bisher nur durch Einleiten von Jodmethyldampf in Galipin erhalten wurde, wohl auch aus dem Galipinjodmethylate und Kalilauge zu erhalten sein wird. Leider hat der Versuch in dieser Richtung noch nicht durchgeführt werden können, da bei der Darstellung eines einwandfreien Galipinjodmethylats die letzten Reste des vorhandenen Galipins zu Ende gingen. Aber schon das abnorme Verhalten des Galipins bei der Darstellung seines Jodmethylats läßt darauf schließen, daß eine Isomerisierung auch beim Galipin höchstwahrscheinlich bei der Darstellung des Jodmethylats eintreten kann, wie sie in analoger Weise bei der Darstellung des Kusparinjodmethylats beobachtet worden ist.

Wie in der Einleitung bereits gezeigt, hatte ein von der Rindenaufarbeitung von Beckurts und Frerichs herrührendes Galipidinpräparat in seinem Verhalten gegen Oxalsäure ein ganz analoges Verhalten wie unzweifelhaft reines Galipin erkennen

[1]) l. c.

lassen. Die über das Oxalat gereinigte Base ergab annähernd den Schmelzpunkt des reinen Galipins, und beim Vermischen mit unzweifelhaftem Galipin trat nur eine geringe Schmelzpunktserniedrigung ein. Da von dem Galipidin noch eine geringe Menge übrig war, wurde daraus das Jodhydrat hergestellt und fraktioniert krystallisiert. Es entstanden zwei Fraktionen, von denen die eine weißgelbe, die andere etwas dunkler gefärbte Krystalle lieferte. Bei der Analyse ergab die eine Fraktion, die bei 180° schmolz und hellgelbe Krystalle bildete, 27,79% und 27,83% Jod, die andere dunklere, vom Schmelzpunkte 176°, 27,36% und 27,31% Jod.

1. 0,0638 g Substanz ergaben 0,0323 g AgJ.
2. 0,0752 g Substanz ergaben 0,0380 g AgJ.
3. 0,0998 g Substanz ergaben 0,0513 g AgJ.
4. 0,0814 g Substanz ergaben 0,0419 g AgJ.

Berechnet nach den Formeln:

$C_{20}H_{21}NO_3.HJ$:	$C_{19}H_{19}NO_3.HJ$:
J 28,13	29,03%

Gefunden:

1.	2.	3.	4.
J 27,36	27,31	27,79	27,83%

Hiernach unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß der Rest dieser von Beckurts und Frerichs als Galipidin bezeichneten Base ein unreines Galipin, aber nicht ein reines chemisches Individuum darstellt. Leider wurde die gesamte Menge des dargestellten Jodhydrats zur Analyse verbraucht, so daß nicht genügend Material mehr überblieb, um die freie Base wieder zu gewinnen und in gereinigter Form auf ihren Schmelzpunkt prüfen zu können. Es darf somit wohl angenommen werden, daß das bisher in der Literatur als Galipidin bezeichnete Präparat kein einheitliches Individuum ist.

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institute der Technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Versuche zum Ausbau einer volumetrischen Methoxylbestimmung.

Von J. Tröger und E. Tiebe.

(Eingegangen den 27. VII. 1920.)[1])

Nachdem von J. Tröger und W. Müller gelegentlich der Aufklärungsversuche der Konstitution des Angosturaalkaloides Kusparin erkannt war, daß dieses eine Methoxylgruppe enthaltende Alkaloid sich auf verschiedenen Wegen in ein isomeres

[1]) Arch. d. Pharm. 252, 459.

Alkaloid mit einer Methylimidgruppe verwandeln läßt, sind auch Versuche von genannten Autoren unternommen worden, die Isomerisierung durch Erhitzen im trockenen HCl-Strome zu erreichen. Hierbei trat jedoch die bei den anderen Isomerisierungsversuchen beobachtete Wanderung des CH_3 von OCH_3 zum N des Chinolinkerns nicht ein, sondern es resultierte ein entmethyliertes Kusparin, das sogen. Pyrokusparin. Letzteres ist zuerst von H. Beckurts und G. Frerichs[1]) beim Schmelzen von Kusparin mit KOH bzw. Harnstoff erhalten, doch von genannten Autoren in seiner Konstitution und Beziehung zum Kusparin noch nicht erkannt worden. Dieses war erst möglich, als J. Tröger und W. Beck[2]) bei Revision der Kusparinformel die alte ursprünglich für das Kusparin von Körner und Böhringer[3]) aufgestellte unitäre Formel als richtig erkannten und wieder in ihr altes Recht einsetzten, nachdem sich die inzwischen in der Literatur übliche Formel für dieses Alkaloid als falsch erwiesen hatte. Nunmehr konnte festgestellt werden, daß Kusparin und Pyrokusparin sich um eine Differenz von CH_2 unterscheiden und das Kusparin bei der Zeiselschen Methoxylbestimmung ein positives, das Pyrokusparin hingegen ein negatives Resultat lieferte. Daß Pyrokusparin aber durch Austritt des Methyls aus der im Kusparin enthaltenen Methoxylgruppe entstanden sein muß, ließ sich erst einwandfrei beweisen, als beim Erhitzen des Kusparins im trockenen HCl-Gas-Strome der Nachweis von Chlormethyl erbracht werden konnte; denn im Pyrokusparin liegt nicht ein in NaOH lösliches Phenol[4]), sondern scheinbar ein Umlagerungsprodukt eines solchen vor. Nach J. Tröger und W. Müller[5]) erhält man, wenn das Kusparin im HCl-Strome erhitzt wird, neben dem Chlorhydrat des Pyrokusparins Chlormethylgas, das von genannten Autoren quantitativ durch Auffangen über starker Alkalilauge bestimmt wurde. Ein quantitativ ausgeführter Versuch einer solchen volumetrischen Methoxylbestimmung hatte 16,54% CH_3Cl ergeben, während die für Kusparin berechnete Menge 16,43% CH_3Cl sein würde. Dieses gute Resultat und die Sauberkeit und gute Kontrolle der angewandten Methode regten mit Recht zu weiteren Versuchen an, die, es sei hier gleich vorausgeschickt, nicht ganz den Erwartungen entsprachen, welche man nach diesem ersten so überaus günstigen Resultate hätte hegen können. Es haben sich im Verlaufe dieser Versuchsreihen mancherlei Schwierigkeiten ergeben, die der erste Versuch nicht gezeigt hatte. Bei diesen nachstehend beschriebenen Versuchsreihen sind drei Gesichtspunkte maßgebend gewesen. 1. Ist der von J. Tröger und W. Müller beim Kusparin eingeschlagene Weg allgemein anwendbar, 2. läßt sich dieses Verfahren in S-haltigen Verbindungen anwenden, wo die bekannte

[1]) Daselbst **243**, 484.
[2]) Daselbst **251**, 259.
[3]) Gazz. chim. ital. **13**, 363.
[4]) Es ist auch wahrscheinlich, daß die sauren Eigenschaften des Phenols zu schwach ausgeprägt sind und eine Alkaliverbindung durch Hydrolyse zerfällt.
[5]) l. c.

Zeisel-Bestimmung versagt, 3. gelingt es das entmethylierte Produkt in möglichst reiner Form zu fassen. Besonderes Interesse hätte entschieden eine volumetrische Methoxylbestimmung bei S-haltigen Verbindungen gehabt, da, abgesehen von der von Kaufler[1]) für leicht verseifbare S-haltige Verbindungen angegebenen Modifikation der Zeisel-Bestimmung sich in Schwefelverbindungen eine quantitative Methoxylbestimmung nicht ausführen läßt.

Wie Benedikt und M. Bamberger[2]) gezeigt, werden Sulfate, selbst freie H_2SO_4 durch HJ zu H_2S bzw. S reduziert, von denen H_2S sich mit CH_3J vermutlich unter Bildung von Merkaptan umsetzt. Für die in der Literatur noch nicht beschriebene, von H. Beckurts und Bönicke inzwischen dargestellte Galipinsulfosäure ließen sich zwar nach diesem neuen volumetrischen Verfahren einigermaßen brauchbare Analysenwerte erzielen, allgemein anwendbar aber für S-haltige Verbindungen ist es nicht, wie entsprechende Versuchsreihen gezeigt haben. Aber auch für S-freie Stoffe versagt diese volumetrische Methode dann, wenn der Stoff, in dem das Methoxyl bestimmt werden soll, flüchtig ist und beim Erhitzen im HCl-Strome sich vor der vollständigen Entmethylierung verflüchtigt (z. B. Anissäure) oder auch, wenn die unter gewöhnlichem Drucke angewandte Temperatur zur völligen Entmethylierung nicht ausreicht (z. B. Chinin). Nach der Literatur gelingt es bei Phenoläthern zuweilen, auch ohne Anwendung von Druck, die Abspaltung des Alkoholradikales aus der Alkoxylgruppe mittels wässeriger HCl, anstatt mit der bei der Zeisel-Bestimmuug üblichen HJ zu erreichen. So konnten z. B. Kostanecki und Edelstein[3]) das Methoxyacetophenon durch Erhitzen mit HCl am Rückflußkühler entmethylieren. Ueber eine teilweise Entmethylierung der Benzoyldimethoxybenzoesäure zur Benzoylmethoxyoxybenzoesäure beim Einleiten von HCl-Gas berichtet ferner F. Faltis[4]). Des weiteren hat Stoermer[5]) gezeigt, daß o-Methoxybenzophenon mit konzentrierter HCl, selbst im Rohr bei 120° nur sehr wenig entmethyliert wird, während eine Entmethylierung glatt sich ermöglichen läßt, wenn man diese Substanz mit einem Gemisch von Eisessig und konzentrierter wässeriger HBr am Rückflußkühler erhitzt. Auch $AlCl_3$ ist nach Gattermann und Hartmann[6]) zur Spaltung von Phenoläthern benutzt worden, desgleichen von Anger und Duperis[7]) das $POCl_3$. Daß man mit HCl oder HBr, meist erst unter Anwendung von Druck, mit wässeriger HJ (1,7), aber ohne Druck Phenoläther spalten kann, ist eine bekannte Tatsache. Trockenes HCl-Gas schien zu diesem Zwecke bisher nicht verwendet worden zu sein. Es sind deshalb die nachstehenden Versuchsreihen aus-

[1]) Monatsh. d. Chem. **22**, 1105.
[2]) Daselbst **12**, 1.
[3]) Ber. **38**, 1507.
[4]) Wien. Akad. Ber. **119**, 6., 389.
[5]) Ber. **41**, 321.
[6]) Ber. **25**, 3531.
[7]) Compt. rend. **144**, 1151.

geführt, um die Frage zu entscheiden, ob das oben erwähnte Verfahren einer allgemeinen Anwendung fähig ist und wie weit die Methode zur Isolierung der entalkylierten Produkte brauchbar ist. Wie schon oben erwähnt, ist die neue Methode nicht allgemein anwendbar und die Isolierung der entalkylierten Stoffe läßt sich nur dann nach diesem Verfahren verwerten, wenn zur Austreibung der letzten CH_3Cl-Anteile die Temperatur nicht zu hoch getrieben werden muß, da sonst eine weitergehende Zersetzung damit verbunden ist, die eine Reinigung des Entmethylierungsproduktes erschwert. Bei den Angosturaalkaloiden Kusparin und Galipin erwies sich die Methode nicht bloß zur Methoxylbestimmung als zweckmäßig, sondern sie ist auch der beste, beim Galipin sogar der einzig praktisch brauchbare Weg um zu reinem entmethyliertem Alkaloid zu gelangen.

Beschreibung des zur volumetrischen Chlormethylbestimmung benutzten Apparates.

Es handelt sich hierbei um einige kleine Verbesserungen des schon von J. Tröger und W. Müller[1]) benutzten Apparates. Das HCl-Gas wurde durch Eintropfenlassen von konzentrierter H_2SO_4 in konzentrierte HCl entwickelt, passierte, zwecks Trocknen, eine mit konzentrierter H_2SO_4 beschickte Flasche und gelangte, so getrocknet, in ein schwer schmelzbares, 30—40 cm langes Glasrohr, das zur Aufnahme des mit Substanz beschickten Schiffchens diente. Als Luftbad zum Erhitzen der Substanz diente eine Blechbüchse mit zwei eingeschnittenen Löchern, durch die das Glasrohr eingeschoben war. In gleicher Höhe vor und hinter dem Rohre waren für Blechausschnitte kleine Glasfenster eingesetzt, um das Verhalten der im HCl-Strome erhitzten Substanz beobachten zu können. Die obere Oeffnung der Büchse war mit einer Asbestplatte bedeckt und in dieser Platte befand sich eine Oeffnung für ein Thermometer sowie eine größere Oeffnung, die mit Glas bedeckt war und durch die von oben her mittels elektrischer Birne das Erhitzungsrohr mit Schiffchen beleuchtet wurde. Auf diese Weise läßt sich jedwede Veränderung der erhitzten Substanz gut beobachten. Nach dem Beobachter zu war die Lampe mit einem Schirme abgeblendet. Vor dem Glasfenster bringt man zweckmäßig eine Lupe an, um die Veränderungen der Substanz während des Prozesses besser sehen zu können. Das zweite Ende des Erhitzungsrohres ist mit einem gut schließenden Korke verschlossen, in dem sich ein T-Rohr eingesetzt befindet. Der nach unten gerichtete Teil dieses Rohres ist mittels Quetschhahn verschließbar und dient zum Austretenlassen des HCl-Gases, wenn man die Luft aus dem Apparate verdrängen und nicht die in dem Eudiometer vorgelegte Lauge unnötig verbrauchen will. Das T-Rohr selbst steht mit einem Eudiometer, das mit Lauge beschickt ist, in Verbindung. Ein Quetschhahn, vor dem Meßrohr angebracht, gestattet die Absperrung des HCl-Gases und den Austritt desselben durch den Ansatz des T-Rohres. Das Eudiometer ist am besten ein solches,

[1]) l. c.

wie es zu den volumetrischen N-Bestimmungen benutzt wird, d. h. ein Meßrohr mit Niveaugefäß und einem Ablaßhahn am oberen Ende des Rohres. Bei Zusammenstellung des Apparates bringt man während des Versuches das Niveaugefäß möglichst tief, um einen Minderdruck zu erzielen.

Ausführung der volumetrischen Chlormethylbestimmung.

Voraussetzung für alle Versuche, bei denen es sich um eine quantitative Bestimmung handelt, ist, daß nach Einführung des Substanzschiffchens man zunächst, ehe man mit einem Erhitzen beginnt, alle Luft aus dem Apparate durch das HCl-Gas austreibt. Um die Lauge in dem Eudiometer hierbei nicht unnötig zu verbrauchen, läßt man zunächst das HCl-Gas durch das nach unten gerichtete Ende des T-Rohres austreten, indem man hierbei die Verbindung nach dem Eudiometer durch den Quetschhahn abschließt und das austretende Gas am besten in vorgelegtes Wasser einleitet. Schließlich stellt man die Verbindung mit dem Eudiometer her und läßt das HCl-Gas in die Lauge treten, von der es, wenn es luftfrei ist, vollständig absorbiert werden muß. Ist somit alle Luft aus dem Apparate vertrieben und derselbe ganz mit HCl-Gas erfüllt, so erhitzt man mittels des Luftbades die Substanz. Mit allmählich sich steigernder Temperatur beginnt dann die CH_3Cl-Abspaltung. In der geschmolzenen Substanz bemerkt man, sobald die Reaktion einsetzt, kleine Gasbläschen bzw. ein Schäumen und die Gasblasen treten in das Eudiometer. An der Hand zahlreicher Vorversuche zeigte es sich, daß starke Kalilauge als Absperrungsflüssigkeit und zur Absorption für das HCl-Gas weniger geeignet ist als Natronlauge, da im ersteren Falle das in kompakten Massen ausfallende KCl sich auf den Hg-Abschluß des Eudiometers senkt und das Aufsteigen der Chlormethylgasblasen erschwert oder ganz verhindert. Am besten eignet sich, um eine Absorption des CH_3Cl möglichst einzuschränken und das HCl-Gas rasch zu absorbieren, eine 30—35%ige NaOH. Auch hier tritt Salzabscheidung, zuweilen sogar noch schneller ein, aber die NaCl-Krystalle bleiben in der Lauge mehr schwebend und senken sich nicht wie diejenigen des KCl auf den Hg-Spiegel. Nimmt die CH_3Cl-Entwickelung nicht mehr zu, so unterbricht man den Versuch. Die letzten Reste des CH_3Cl treten meist sehr schwierig aus. Zuweilen bilden sich im Schiffchen große, erst nach längerer Zeit aufplatzende Gasblasen. Durch das möglichst tief gesenkte Niveaugefäß des Eudiometers kann man eine gelinde saugende Wirkung erreichen.

Bedingungen, die bei dem Versuch einzuhalten sind, wenn die volumetrische Methode brauchbare Werte ergeben soll.

Wie schon erwähnt, ist die volumetrische Methode der Methoxylbestimmung einer allgemeinen Anwendung nicht fähig. Aber auch da, wo sie sich durchführen läßt, sind gewisse Versuchsbedingungen einzuhalten, wenn man brauchbare Analysenwerte erhalten will. Leichter wird es sein, sich über die Anzahl der in einer Verbindung enthaltenen (OCH_3)-Gruppen ein Bild zu machen, auch da, wo

kein besonders gut stimmendes Analysenresultat erhalten wird. So lieferten z. B. die ersten mit den Alkaloiden: Galipin, Kusparin, Kusparein, Papaverin, Narkotin, Cotarnin ausgeführten Versuchsreihen zuweilen Werte von 1—3% Plus oder Minus an Chlormethyl, ließen aber trotzdem eine sichere Entscheidung über die Zahl der in diesen Alkaloiden enthaltenen Methoxylgruppen zu. So verlangt z. B. Papaverin $C_{20}H_{21}NO_4$, das 4 (OCH_3) enthält 59,5% CH_3Cl (für 4 CH_3Cl berechnet), während für 3 CH_3Cl sich 44,7% CH_3Cl berechnen würde. Bei den ersten Versuchsreihen, als die einzelnen Fehlerquellen noch nicht erkannt waren, wurde 57,3, 56,9 und 55,8% CH_3Cl gefunden. Wenn solche Werte auch keinen Anspruch auf Genauigkeit machen können, so läßt sich doch auf Grund dieser Werte die Frage nach der Zahl der Methoxylgruppen leicht entscheiden. Zuweilen ergaben sich zu niedere Werte, z. B. beim Papaverin, zuweilen aber auch zu hohe Werte, wie beim Galipin und Kusparin. Die höchste Fehlergrenze zeigte, wenn man von den Stoffen absieht, bei denen die Methode gänzlich versagt, die Galipinsulfosäure, so daß die volumetrische Methode sich nicht ohne weiteres für S-haltige organische Verbindungen eignet. Um für Stoffe, bei denen diese Methode verwendbar, brauchbare Resultate zu erzielen, sind folgende Punkte zu berücksichtigen: 1. Wahl und Stärke der Lauge für das Eudiometer, 2. Beschaffenheit und Regelung des HCl-Stromes, 3. die zur Abspaltung von CH_3Cl zu wählende Temperatur, 4. die Ablesung des CH_3Cl-Gases unter Berücksichtigung des von der Lauge absorbierten Anteiles und Reinheitsprüfung des CH_3Cl-Gases, 5. die Dauer des Erhitzens.

1. Wahl der Absorptionsflüssigkeit. Da Chlormethyl in H_2O löslich, eignet sich dieses nicht als Absperrflüssigkeit, besser hingegen starke KOH oder NaOH, von denen nur relativ wenig CH_3Cl aufgenommen wird. Auch die Absorptionsfähigkeit gemischter Lösungen von Aetzalkalien und Chloralkalien, wie solche beim Einleiten von HCl-Gas in Aetzalkali sich ergeben, wurde geprüft. Um das als Sperrflüssigkeit dienende Aetzalkali nicht unnötig zu verbrauchen, da stärkere Abscheidungen von festem Chloralkali störend wirken, läßt man, wenn man die Luft aus dem Apparate austreiben will, zunächst das HCl-Gas aus dem seitlichen Ansatz des T-Rohres in vorgelegtes Wasser und nicht in die Lauge treten und verbindet erst mit dem Eudiometer, wenn die Luft aus dem Apparate entfernt ist. Zur Prüfung der Absorption des Chlormethylgases in Wasser, Lauge, Chloralkali usw. diente ein aus Methylalkohol, Kochsalz und Schwefelsäure bereitetes, durch Waschen mit NaOH von mitgerissenem HCl befreites, mit H_2SO_4 getrocknetes und auf seine Reinheit vorher geprüftes Gas. Die Absorptionsversuche wurden in einer Hempel'schen Gasbürette, die unten und oben mit Glashähnen verschließbar ist (unterer Hahn ist ein Dreiwegehahn) und mittels Schlauches mit einem Niveaugefäß in Verbindung steht, ausgeführt. Wasser absorbierte pro Stunde rund 7 ccm. Von dieser Wasserlöslichkeit des CH_3Cl kann man Gebrauch machen, wenn man ein abgelesenes CH_3Cl-Volumen auf etwaige Beimengungen von Luft prüfen will. In diesem Falle treibt man das im Eudiometer über Lauge ge-

sammelte und abgelesene Gasvolumen mittels eines mit Wasser gefüllten Kapillarröhrchens, wie es bei der Hempel'schen Gasanalyse üblich ist, in eine mit reinem Wasser angefüllte Bürette und ermittelt, ob alles Gas absorbiert wird oder ein nicht löslicher Gasrest verbleibt. Bei längerer Versuchsdauer wird sich immer ein solcher Gasrest ergeben. Es handelt sich um Luft, die aus dem entwickelten HCl-Gase stammt. Alle Bemühungen, diese Fehlerquellen zu vermeiden, haben bisher nicht zum Ziele geführt; selbst als die rauchende HCl, die zur Entwickelung des HCl-Gases diente, aus ausgekochtem destillierten Wasser bereitet war, ließ sich diese Fehlerquelle nicht beseitigen. An sich ist diese Luftmenge gering und durch das eben geschilderte Verfahren leicht eine Korrektur möglich.

Für nachstehende Sperrflüssigkeiten wurde die Absorptionsfähigkeit für CH_3Cl wie folgt gefunden:

	Pro Stunde absorbiert	CH_3Cl-Gas:
1.	Destilliertes Wasser	7,00 ccm
2.	Natronlauge (36%ig)	0.30 „
3.	Natronlauge (33,3%ig)	0,35 „
4.	Natronlauge (33,3%), die mit CH_3Cl-Gas gesättigt	0,25 „
5.	Natronlauge (24%ig)	0,40 „
6.	Chlornatriumlösung (15%ig)	0,85 „
7.	Kalilauge (37%ig)	0,13 „
8.	Kalilauge (29%ig)	0,32 „
9.	Kalilauge (15%ig)	0,37 „
10.	Chlorkaliumlösung (15%ig)	0,89 „
11.	Gemisch von NaOH (18%) und NaCl (10%)	0,30 „

Bei Benutzung starker NaOH (30—35%) ist pro Stunde mit 0,3 ccm CH_3Cl im Mittel Verlust zu rechnen und dieser bei der Berechnung zu berücksichtigen. Natronlauge, die man am besten in einer Konzentration von 30—35% und auch nicht öfter als zu zwei Versuchen benutzt, ist der Kalilauge vorzuziehen.

2. Beschaffenheit und Regulierung des HCl-Stromes. Das Gas wird am besten durch Eintropfenlassen von konzentrierter H_2SO_4 in käufliche oder selbst bereitete rauchende HCl dargestellt und mittels konzentrierter H_2SO_4 getrocknet. Man verwendet einen langsamen Gasstrom und übt gegen Ende des Versuches durch das möglichst tief stehende Niveaugefäß eine schwach saugende Wirkung aus.

3. Zur CH_3Cl-Abspaltung erforderliche Temperatur. Die zur Abspaltung erforderliche Temperatur richtet sich nach dem Untersuchungsobjekt. Man steigert sie ganz allmählich, indem man das Verhalten der Substanz durch die in dem Erhitzungsgefäß angebrachten Glasfenster beobachtet. Die Bildung von CH_3Cl macht sich an dem Auftreten kleiner Bläschen bemerkbar, deren Zahl an der Oberfläche der Substanz sich rasch vermehrt. Kurze Zeit nach dem Auftreten von Bläschenbildung auf der geschmolzenen Substanz beobachtet man dann die ersten CH_3Cl-Blasen im Eudiometer. Läßt die Bläschenbildung nach, so steigert man allmählich die Temperatur so lange, bis Bläschenbildung an der Substanz nicht mehr sich bemerkbar macht. Zuweilen beobachtet man auch die Entstehung großer

zäher Blasen auf der Substanz, die erst nach einiger Zeit zerplatzen. Meist reicht zur Vollendung der CH_3Cl-Abspaltung eine Temperatur aus, die etwa 30° höher liegt als diejenige, bei der die Bläschenbildung begann.

4. Ablesung des CH_3Cl-Volumens. Man liest etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach Abschluß des Versuches ab. Zu dem abgelesenen Gasvolumen ist die Menge des absorbierten Gasanteiles zuzurechnen (pro Stunde Versuchsdauer 0,3 ccm). Die Prüfung auf Luft erfolgt, wie oben schon angedeutet, durch Ueberfüllen des CH_3Cl-Gases in eine mit reinem Wasser gefüllte Hempel'sche Bürette. Ein hierbei beim längeren Stehen unter schwachem Druck nicht gelöst werdender Anteil ist als Luft bei der Korrektur des abgelesenen Gasvolumens zu berücksichtigen. Die Tension des Wasserdampfes kann bei Umrechnung des Gasvolumens auf 0° und 760 mm vernachlässigt werden, da diese bei der angewandten starken Lauge nur sehr gering ist. Auch für das zu den Versuchen benutzte Eudiometer machte sich bei der Nachkalibrierung eine Korrektur nötig. Dem abgelesenen Volumen waren noch 0,8 ccm (entspricht dem Hohlraum zwischen oberem Hahn und Nullmarke) hinzuzufügen. Trotz vielfacher Bemühungen gelang es nicht, ein absolut luftfreies HCl-Gas zu erhalten. Bei einem blinden Versuche, bei dem innerhalb einer Stunde das HCl-Gas von der starken Lauge zur Absorption kam, betrug die Menge der über der Lauge sich allmählich ansammelnden Luftbläschen 0,4—0,6 ccm. Wenn das von Tröger und Müller[1]) beim Kusparin erhaltene Resultat ein besonders günstiges gewesen, so liegt dies daran, daß bei diesem Versuche sich ausnahmsweise die einzelnen Fehler ziemlich ausglichen, was bei späteren Versuchsreihen nicht immer zutraf. Daß Luft, die vom HCl-Gase stammt, eine Hauptfehlerquelle bei diesem volumetrischen Verfahren sein kann, haben zuerst entsprechende Versuche beim Cotarnin gezeigt, wo regelmäßig zu hohe Analysenwerte sich ergaben, eine Absorption des Gasvolumens mit Wasser einen nicht brennbaren Gasrest hinterließ, dessen Menge von der Versuchsdauer abhängig ist.

5. Versuchsdauer. Die Zeit, innerhalb deren sich von den ersten bis zu den letzten auftretenden CH_3Cl-Blasen die Abspaltung der Methylgruppe vollzog, ist von der Eigenart der Substanz und ihrer Menge abhängig.

Dauer der Abspaltung:

Bei	0,1 g	Kusparin	etwa 1 Stunde
,,	0,1 g	Narkotin	,, 1 ,,
,,	0,1 g	Galipin	,, 1,5 Stunden
,,	0,09 g	Kusparein	,, 2 ,,
,,	0,076 g	Kusparein	,, 1,5 ,,
,,	0,1 g	Codein	,, 1—1,25 Stunden
,,	0,1 g	Cotarnin	,, 1,5—2 ,,
,,	0,046 g	Galipinsulfosäure	,, 2 Stunden
,,	0,1 g	Papaverin	,, 2 ,,
,,	0,11 g	Chininchlorhydrat	,, 1,25 ,,

[1]) l. c.

Die Zeit, die zur völligen Abspaltung des Methyls nötig ist, hängt auch von der Oberfläche ab, welche die Substanz dem einwirkenden HCl-Gase darbietet. Ein möglichst breites Schiffchen mit nicht zu tiefer Substanzschicht ist am geeignetsten.

Experimenteller Teil.

Nach dem zuerst beschriebenen Versuche sind alle späteren in analoger Weise ausgeführt. Bei Umrechnung des abgelesenen Chlormethylvolumens sind alle Fehlerquellen als Korrektur berücksichtigt.

Codein, $C_{18}H_{21}NO_3 + H_2O$, Mol. 317,2, enthält 1 (OCH_3); dies würde 15,9% CH_3Cl entsprechen.

Analyse. 0,103 g Codein wurden in dem oben beschriebenen Apparate nach Austreibung der Luft im HCl-Strome erhitzt. Bei 110° waren die ersten Bläschen in der geschmolzenen Substanz bemerkbar, bei 150° war die Blasenbildung deutlich bemerkbar und die ersten CH_3Cl-Blasen stiegen im Eudiometer hoch. Man hält dann längere Zeit auf 170°, die Schaumblasen im Schiffchen platzen nur noch schwierig auf, bräunen sich, sinken zusammen, um von neuem in schwächerem Maße sich wieder aufzublähen. Die geschmolzene Substanz wird mit zunehmender Entmethylierung immer brauner. Gegen Ende der Abspaltung, als die Blasenbildung nur noch ganz träg erfolgte, wurde die Temperatur auf 190° erhöht und durch Tieferstellen des mit dem Eudiometer in Verbindung stehenden Niveaugefäßes eine saugende Wirkung erzeugt. Der Versuch war nach einer Stunde beendigt. Das nach einer Viertelstunde bei 19° und 756 mm abgelesene Gasvolumen betrug 7,4 ccm. Nach dem Ueberführen des letzteren in eine mit Wasser gefüllte Hempel'sche Bürette, in der es unter häufigem Schütteln eine Stunde verblieb, betrug der nicht vom reinen Wasser aufgenommene Gasanteil (Luft) 1,4 ccm. Die Eudiometerkorrektur beträgt + 0,8 ccm, die Menge des innerhalb einer Stunde von der Lauge absorbierten CH_3Cl + 0,3 ccm, so daß also 7,4 + 0,8 + 0,3 − 1,4 = 7,1 ccm CH_3Cl-Gas erhalten wurden. Da 1 Liter CH_3Cl-Gas bei 0° und 760 mm 2,463 g wiegt, so ergibt sich nach Umrechnung dieser 7,1 ccm unter Berücksichtigung der angewandten Substanzmenge **15,8%** CH_3Cl (berechnet 15,9%).

Bei einer zweiten Analyse wurden 0,1064 g Codein angewandt, erhalten wurden nach Korrektur 7,4 ccm reines CH_3Cl-Gas bei 19° und 762 mm, entsprechend 6,94 ccm bei 0° und 760 mm, entsprechend **16,1%** CH_3Cl (berechnet 15,9%).

Narkotin, $C_{22}H_{23}NO_7$, enthält 3 (OCH_3), was 36,7% CH_3Cl entspricht. Die Zeitdauer betrug eine Stunde, Abspaltungstemperatur 140°.

I. Analyse. 0,1 g Narkotin gaben nach Korrektur 15,6 ccm CH_3Cl bei 15° und 758 mm, entsprechend 14,75 ccm bei 0° und 760 mm, entsprechend **36,3%** CH_3Cl (berechnet 36,7%).

II. Analyse. 0,1 g Narkotin gaben 14,86 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend **36,5%** CH_3Cl (berechnet 36,7%).

Kusparin, $C_{18}H_{14}NO_2(OCH_3)$, enthält 1 (OCH_3), was 16,4% CH_3Cl entspricht.

I. Analyse. 0,1 g Kusparin gaben 6,79 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend **16,7%** CH_3Cl (berechnet 16,4%).

II. Analyse. 0,1 g gaben 6,77 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend **16,5%** CH_3Cl (berechnet 16,4).

Kusparein, $C_{18}H_{19}NO_2$, enthält zwei Methoxylgruppen, was einem Prozentgehalt von 35,93% CH_3Cl entspricht. Die CH_3Cl-Abspaltung beginnt bereits bei 115°, hält 1,5—2 Stunden an.

I. Analyse. 0.095 g Kusparein gaben 13,61 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 37,2% CH_3Cl (berechnet 35,93%).

II. Analyse. 0.0766 g Kusparein gaben 11,08 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 35,6% CH_3Cl (berechnet 35,93%).

Galipin, $C_{20}H_{21}NO_3$, enthält drei Methoxylgruppen; CH_3Cl entspricht 46,85%. Abspaltungstemperatur für CH_3Cl ist 145°, Versuchsdauer 1,5 Stunden.

I. Analyse. 0,0704 g Galipin gaben 13,2 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 46,2% CH_3Cl (berechnet 46,83%).

II. Analyse. 0,1 g Galipin gaben 18,69 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 46,0% CH_3Cl (berechnet 46,83%).

Papaverin, $C_{20}H_{21}NO_4$, enthält vier Methoxylgruppen; CH_3Cl entspricht 59,5%. Die CH_3Cl-Abspaltung beginnt bei 175° und dauert zwei Stunden.

I. Analyse. 0,1 g Papaverin gaben 24,12 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 59,4% CH_3Cl (berechnet 59,5%).

II. Analyse. 0,1 g Papaverin gaben 23,55 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 58,02% CH_3Cl (berechnet 59,5%).

Cotarnin, $C_{12}H_{15}NO_4$, enthält ein Methoxyl; CH_3Cl entspricht 21,3% CH_3Cl; Abspaltungstemperatur 150°, Versuchsdauer 1,5—2 Stunden.

I. Analyse. 0,1 g Kotarnin gaben 8,43 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 20,8% CH_3Cl (berechnet 21,3%).

II. Analyse. 0,1 g Kotarnin gaben 8.11 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 20,0% CH_3Cl (berechnet 21,3%).

Galipinsulfosäure, $C_{17}H_{12}N(OCH_3)_3SO_3H$. Der CH_3Cl-Gehalt für diese drei Methoxylgruppen enthaltende Sulfosäure berechnet sich zu 37,54%. Da bei Anwendung von 0,1 g dieser Substanz bis zur Beendigung der Entmethylierung etwa fünf bis sechs Stunden erforderlich, wurde etwa nur die Hälfte Substanz zur Analyse benutzt. Die CH_3Cl-Abspaltung erfolgt bei 150° und geht nur sehr träge vor sich, weil die Blasen im Schiffchen nur langsam aufplatzen. Mit einer Temperatursteigerung war ein stärkeres Aufblähen der Substanz verknüpft. Das Ende der CH_3Cl-Abspaltung trat etwa nach zwei bis drei Stunden ein, ist aber schwer wahrzunehmen.

I. Analyse. 0,046 g Galipinsulfosäure gaben bei 3,5 stündigem Erhitzen im HCl-Strome 6,67 ccm CH_3Cl bei 0° und 760 mm, entsprechend 35,5% CH_3Cl (berechnet 37,5%).

II. Analyse. 0,047 g Galipinsulfosäure gaben bei zweistündigem Erhitzen mit einer Endtemperatur von 240° an CH_3Cl = 6,83 ccm bei 0° und 760 mm, entsprechend 35,8% (berechnet 37,5%).

Während beim Galipin selbst die Methode brauchbare Werte gab und sich leicht durchführen läßt, stößt man bei der Sulfosäure desselben Alkaloides auf Schwierigkeiten.

Auffallend war folgendes Verhalten: Nach Körner und Böhringer[1]) kann Kusparin (siehe oben) mit konzentrierter

[1]) Gazz. chim. ital. 1883, 363.

HCl nicht gespalten werden, da es schon bei 100° unter Druck sich unter Verkohlung zersetzt. Aus dem obigen ist aber ersichtlich, daß es beim Erhitzen im trockenen HCl-Strome sich glatt entmethylieren läßt. Es geht hierbei quantitativ in das Chlorhydrat der entmethylierten Base über. Chinin nun andererseits geht mit konzentrierter HCl bei 150° in Apochinin über, läßt sich aber mit trockenem HCl-Gase nach der neuen Methode nicht auf seinen Methoxylgehalt prüfen. Die Reaktion verlief sehr träge, CH_3Cl-Abspaltung setzte erst bei 150—160° ein und eine vollständige Entmethylierung scheint nicht zu gelingen, selbst wenn die Temperatur bis auf 205° erhöht wurde. Bei einer mit Chininchlorhydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HCl + 2\,H_2O$ ausgeführten Analyse ergab sich 8,52% CH_3Cl (berechnet 12,74%). Bei einem anderen Versuche wurde die Temperatur zuerst rasch auf 180° gebracht, dann auf 160° und schließlich wieder auf 180—200° gehalten, zu Ende sogar bis über 250° getrieben, so daß eine völlige Zersetzung der Substanz eingetreten war. Es wurden 10,4 statt 12,74% CH_3Cl erhalten. Bei p-Anisidin, $C_6H_4(OCH_3)NH_2$ und bei Anissäure, $C_6H_4(OCH_3)COOH$ führte die volumetrische Bestimmung deswegen nicht zum Ziele, weil vor oder während der Chlormethylabspaltung schon die Substanz zu sublimieren beginnt. Als Benzolsulfonazoanisolacetonitril, $C_6H_5SO_2C(N_2HC_6H_4OCH_3)CN$ geprüft wurde, bestand bei 150° das Gas fast nur aus abgespaltenem N, bei 220° war CH_3Cl beigemengt, jedoch wurden stets zu niedere Werte nach Abzug des beigemischten N erhalten.

Diese vorstehenden Versuche lehren, daß die Methode einer allgemeinen Anwendung nicht fähig ist. In manchen Fällen ist sie hingegen brauchbar und ist auch, wie beim Kusparin und Galipin, der einfachste und eleganteste Weg zur Gewinnung des Entmethylierungsproduktes. Für letzteren Zweck ist sie aber nicht brauchbar, wenn eine tiefergehende Zersetzung eintritt.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock.

Ueber den Einfluſs der Reaktion auf die Haltbarkeit von Kokainlösungen.

Von Dr. med. dent. Albert Rippel, approbierter Zahnarzt.

(Eingegangen den 2. X. 1920.)

Daß Kokain bei Einwirkung sowohl von Säure wie von Alkali leicht zersetzt wird, ist lange bekannt. Die leichte Abspaltung der Seitenketten Benzoesäure und Methylalkohol ist praktisch von Bedeutung, da die bei der Abspaltung übrigbleibenden Kerne, das Benzoyl- und das Methylekgonin wie die abgespaltenen Seiten-

ketten keine anästhesierende Wirkung mehr haben (Stockman)[1], so daß das Kokain an physiologischer Wirksamkeit verliert. Auch in reinem, also annähernd neutralem Wasser ist Kokain nicht thermostabil; bei der Sterilisation durch Erhitzen tritt ein Verlust an Wirksamkeit auf. Es schien mir im Hinblick auf die ausgedehnte praktische Anwendung des Kokains und die Schwierigkeiten einer Sterilisation der Lösungen dieser Substanz von Interesse, den Einfluß der Reaktion der Lösung auf die Haltbarkeit einer näheren Untersuchung zu unterziehen und insbesondere die für die Thermostabilität des Moleküls optimalen Reaktionsbedingungen aufzusuchen.

Da die chemische Analyse des unzersetzt gebliebenen Kokains oder der Zersetzungsprodukte Methylalkohol und Benzoesäure, höchstens bei Verwendung großer Mengen Ausgangsmaterial zum Ziel führen konnte, wurde von einer solchen abgesehen und nach einer physiologischen Nachweismethode gesucht, die eine Bestimmung mit geringen Substanzmengen gestattete.

Am nächsten liegt es, als physiologisches Objekt, an dem die Wirksamkeit der Kokainlösungen gemessen wird, den Nervus ischiadicus des Frosches zu verwenden, wie es u. a. von Laewen[2] in Versuchen über die anästhesierende Wirksamkeit verschiedener Lokalanästhetika geschehen ist. Meine Versuche hatten jedoch kein befriedigendes Ergebnis. Die Versuchsanordnung war folgende: in der üblichen Weise wurde der Wadenmuskel des Frosches in Zusammenhang mit dem ihn innervierenden Nervus ischiadicus herauspräpariert, in einer feuchten Kammer aufgehängt, der Muskel wurde mit einem Schreibhebel in Verbindung gebracht, der die bei Reizung des Nerven an seinem freien Ende mit einem eben wirksamen Induktionsschlag eintretende Zusammenziehung aufzeichnete. Der Nerv wurde dann in Ausdehnung von etwa 2 cm in die Kokainlösung eingetaucht und festgestellt, wie lange es dauerte bis er seine Erregbarkeit verlor. Zwar lassen sich mit dieser Anordnung starke Unterschiede in der Konzentration der einwirkenden Kokainlösungen leicht feststellen, aber kleinere Unterschiede lassen sich nicht aufdecken. Einmal liegt dies daran, daß die Geschwindigkeit der Lähmung des Nerven von der Ausdehnung der von der Kokainlösung bespülten Nervenstrecke abhängig ist und es kaum gelingt, genau gleich lange Nervenstrecken in den verschiedenen Versuchen einzutauchen. Weiter schwankt die Narkotisierbarkeit der einzelnen Präparate individuell sehr stark, auch wenn man zwei vom gleichen Tier stammende Präparate verwendet und die gleiche Kokainlösung einwirken läßt, erhält man voneinander abweichende Lähmungszeiten.

Als sehr geeignet zur physiologischen Wertbestimmung von Kokainlösungen erwies sich dagegen das ausgeschnittene Froschherz. In die Kammer wird von der Schlagader aus eine Glaskanüle eingebunden, in die hinein die eingegebene Ringer'sche Salzlösung

[1]) R. Stockman, Journ. of Anat. and Physiol. 21, S. 46 (1888).

[2]) A. Laewen, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 56, S. 138, 1907.

rhythmisch entleert wird. Die Kontraktionen der Kammermuskulatur werden auf der berußten Trommel verzeichnet. (Die Herstellung des Präparates ist von H. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Urban & Schwarzenberg 1911, beschrieben.) Ersetzt man die das Herz speisende Ringerlösung durch die gleiche Menge einer kokainhaltigen Ringerlösung, so treten Störungen in der Form der einzelnen Kontraktionen und im Rhythmus der Kontraktionen auf.

Sehr schwache, eben wirksame Kokainlösungen verursachen in den meisten Fällen nur eine rasch einsetzende Abnahme des Kontraktionsvermögens der Kammermuskulatur derart, daß diese sich zwar noch in der normalen Weise ausdehnt, aber weniger vollkommen zusammenzieht (= teilweise diastolische Lähmung), ohne daß innerhalb 1—2 Minuten Störungen in der Schlagfolge erscheinen. Die Wirkung geht bei Austausch der Kokainlösung gegen reine Ringerlösung sehr rasch vorüber (Abbildung 1). Läßt man Kokainlösungen von stufenweise gesteigerter Konzentration in der gleichen

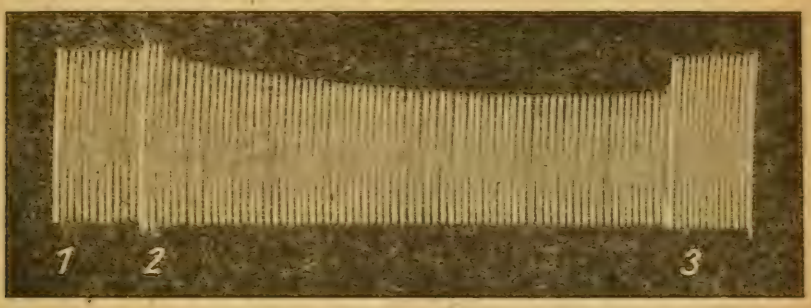


Abbildung 1.

Wirkung einer schwachen Kokainlösung (1 Kokain HCl : 100 000 Ringerlösung) auf das ausgeschnittene Froschherz.

1. Ringerlösung.
2. Kokainlösung.
3. Ringerlösung.

Weise einwirken, so beobachtet man, daß die diastolisch lähmende Wirkung zunimmt, und daß von einer gewissen Grenzkonzentration ab neben der Lähmung der Herzmuskulatur nach einiger Zeit eine starke Verlangsamung der Schlagfolge (Erschwerung des Ueberganges der Reize vom Vorhof zur Kammer) eintritt. Auch die Rhythmusstörung schwindet bei Auswechselung der Kokainlösung gegen reine Ringerlösung, jedoch erst nach erheblich längerer Zeit als die Wirkung auf die Kontraktionshöhe[1]) (Abbildung 2). Um die Stärke einer Kokainlösung zu beurteilen, haben wir also als Kriterium erstens die Stärke der diastolischen Lähmung und zweitens die Zeitdauer bis zum Eintritt der Störung der Schlag-

[1]) Läßt man die Kokainlösung längere Zeit im Herzen, so beobachtet man häufig, daß die Wirkung derselben spontan vorübergeht: es besitzt das Froschherz offenbar das Vermögen, Kokain zu zerstören.

folge. Bei manchen Herzen ist die diastolische Lähmung nur schwach ausgebildet oder sie fehlt ganz. Solche Herzen sind natürlich zur

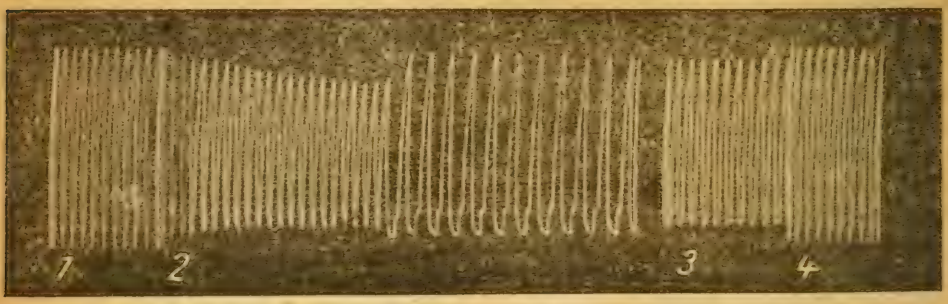


Abbildung 2.

Wirkung einer stärkeren Kokainlösung (1 Kokain HCl : 15 000 Ringerlösung) auf das ausgeschnittene Froschherz.

1. Ringerlösung.
2. Kokainlösung.
3. (8 Min. später): spontane Erholung.
4. Ringerlösung.

Wertbestimmung des Kokains weniger geeignet. Die Rhythmusstörung bei mittleren und starken Kokainkonzentrationen fehlt nie. Sehr starke Kokainlösungen stellen das Herz rasch in stärkster Ausdehnung still.

Um den Wirksamkeitsverlust einer Kokainlösung am Herzen auszumessen, wurde folgendermaßen verfahren. Zunächst wurde die Grenzkonzentration von Kokain HCl aufgesucht, die eine deutliche Herabsetzung der Kontraktionshöhe der Kammermuskulatur bewirkte. Meist liegt diese Konzentration bei 1 : 50 000, doch ist die Empfindlichkeit der einzelnen Herzen individuell recht verschieden, so daß manchmal mit 1 : 100 000 gute Ausschläge erzielt werden, während manchmal 1 : 25 000 erst wirksam ist. Nach eine Minute langer Einwirkungszeit wird die Kokainlösung gegen Ringerlösung ausgetauscht und nach völliger Wiederherstellung der Herzfunktion wird die auf Verlust an Wirksamkeit zu prüfende Kokainlösung eingegeben und ihre Wirkung verzeichnet. War sie geringer als die der reinen Kokainlösung, so läßt man in einem weiteren Versuch die zersetzte Lösung in etwas stärkerer Konzentration einwirken, bis man die Konzentration, die gleich stark wirkt wie die reine Kokainlösung, gefunden hat.

Ein Umstand muß hierbei berücksichtigt werden, nämlich die mit der Zeit allmählich größer werdende Empfindlichkeit des Herzens gegen die Kokainlösungen. Entscheidend für die Berechnung des Wirksamkeitsverlustes ist ein Versuch also erst dann, wenn nicht nur die zu prüfende Lösung, sondern auch nach ihr die Kontrollkokainlösung ebenso stark wirksam ist wie die vor der zersetzten Kokainlösung angewandte Kontrollkokainlösung. Man muß die zu untersuchende Lösung eingabeln.

Die Fehlerbreite dieser Bestimmungsmethode ist etwa die gleiche wie bei anderen physiologischen Wertbestimmungsmethoden (z. B. der Auswertung von Digitalis am Frosch, der Wertbestimmung von Sekale- und Hypophysenpräparaten am ausgeschnittenen Uterus) nämlich $\pm$ 10 bis 20%.

Das Kokain HCl wurde zu 1% in Gemischen mit genau definierter Acidität und Alkaleszenz nach Sörensen[1]) aufgelöst. In der ersten Versuchsreihe wurde die Lösung dann in Ampullen eingeschlossen und eine Stunde der Siedetemperatur des Wassers ausgesetzt. In der zweiten Versuchsreihe blieben sie etwa zwei Monate bei Zimmertemperatur stehen.

1. Zersetzung des Kokains bei 100° in einer Stunde bei verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen.

A. Lösung des Kokain HCl in einem Gemisch von 4 Teilen primärem Natriumphosphat mit 6 Teilen sekundärem Natriumphosphat ($m/_{15}$). Die Wasserstoffionenkonzentration der Lösung wurde kolorimetrisch nach Sörensen bestimmt, sie betrug

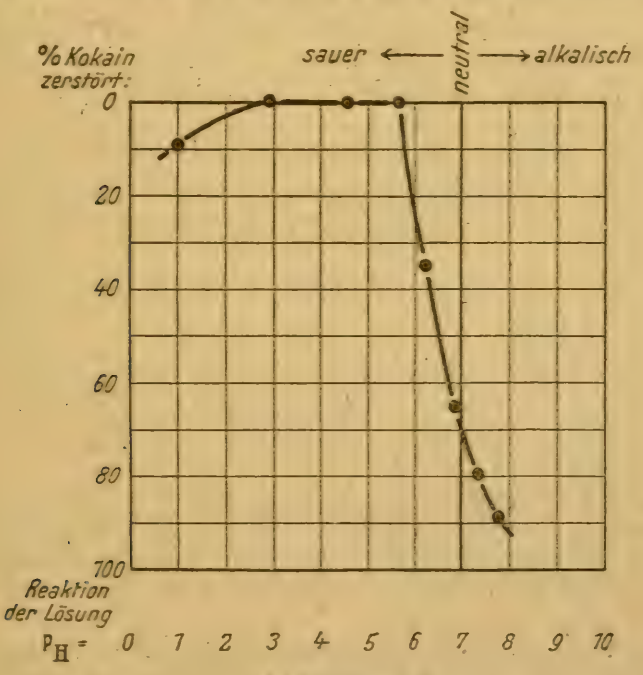


Abbildung 3.

Kurve der Kokainzersetzung bei verschiedener Azidität und Alkalescenz der Lösung und einstündigem Erhitzen auf 100°.

p_H 6,9. Neutralrot: rotbraun, Alizarinsulfosaures Natrium: rotviolett. Die Lösung reagierte also genau neutral.

[1]) Siehe L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentrationen, Berlin. Springer 1914.

Ergebnis: 1 : 50 000 des gekochten Kokains wirkt schwächer wie 1 : 100 000 des unzersetzten Kokains, 1 : 25 000 dagegen etwas stärker. In einem zweiten Versuch ergab sich, daß 1 : 15 000 erwärmt wie 1 : 50 000 unzersetzt wirkte.

Bei einstündigem Kochen einer genau neutral reagierenden Kokainlösung werden also 60—70 % zersetzt.

B. Gleiche Lösung in einem Gemisch von 2 Teilen primärem Natriumphosphat und 8 Teilen sekundärem Natriumphosphat ($m/_{15}$). Die Wasserstoffionenkonzentration ergab bei kolorimetrischer Bestimmung p_H 7,3 (= Reaktion des arteriellen Blutes, ganz schwach alkalisch). Neutralrot: rotbraun, Naphtholphthalein: braun.

Ergebnis: 1 : 50 000 erwärmt wirkt schwächer wie 1 : 200 000 unzersetzt. 1 : 20 000 erwärmt wirkt in einem zweiten Versuch wie 1 : 100 000 unzersetzt. Bei einer der Blutreaktion entsprechenden, sehr geringen Alkaleszenz der Lösung wird durch einstündiges Sieden 80 % des Kokains zersetzt.

C. Gleiche Lösung in einem Gemisch von 1 primärem und 9 sekundärem Natriumphosphat ($m/_{15}$). Lösung gegen Neutralrot braun, gegen Naphtholphthalein braun, gegen Phenolphthalein farblos, p_H kolorimetrisch bestimmt = 7,8.

1 : 40 000 erwärmt ist schwächer als 1 : 200 000 unzersetzt.

1 : 30 000 erwärmt wirkt etwa = 1 : 200 000 unzersetzt.

In einem zweiten Parallelversuch mit gleicher Alkaleszenz wirkte 1 : 10 000 wie 1 : 100 000 unzersetzt.

Ergebnis: Einstündiges Sieden bei schwacher Alkaleszenz ($p_H = 7{,}8$) zerstört 85—90% des gelösten Kokains.

Hiernach ist erwiesen, daß Kokain gegen Erhitzen in genau neutraler Lösung oder schwach alkalischer Lösung überaus empfindlich ist.

Versuche, den Einfluß noch stärkerer Alkaleszenzen auf die Kokainhaltbarkeit zu untersuchen, konnten nicht ausgeführt werden, da in Puffergemischen, die eine höhere Alkaleszenz als p_H 8 besaßen, das Kokain zum Teil als Base in weißen Flocken ausfiel.

Für die Durchführung der Sterilisation der Kokainlösungen und die Herstellung von Lösungen, die nicht so rasch, wie die neutralen und schwach alkalischen an Wirksamkeit verlieren, war es nun wichtig, zu sehen, ob die Spaltung des Kokains durch Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration von dem neutralen Punkt ins saure Gebiet hinein die Lösungen stabiler machte, oder ob auch schwache Aciditäten, wie es von den starken bekannt ist, die Spaltung begünstigen.

D. 1% Kokain HCl in einem Gemisch von 8 Teilen primärem und 2 Teilen sekundärem Natriumphosphat ($m/_{15}$). Die Lösung ergab mit p-Nitrophenol intensiv gelbe, mit alizarinsulfosaurem Natrium braunviolette Farbe, ihre H-Ionenkonzentration wurde

kolorimetrisch zu p_H 6,3 bestimmt. Die Lösung war also ganz schwach sauer.

Ergebnis: 1 : 30 000 erwärmt wirkte erheblich stärker als 1 : 50 000 unzersetzt. 1 : 35 000 erwärmt wirkt gleich stark wie 1 : 50 000 unzersetzt. Vermehrung der H-Ionenkonzentration, so daß die Lösung ganz schwach sauer reagiert, bewirkt also, daß das Kokain bei Erhitzung der Lösung in weniger starkem Maß zersetzt wird, wie in neutraler Lösung. Denn bei p_H 6,3 sind nach einer Stunde bei 100° nur 30—40% zersetzt (bei p_H 6,9 dagegen 60—70%).

E. Das Puffergemisch wird saurer gewählt: 1 Teil primäres + 9 Teile sekundäres Natriumphosphat ($m/_{15}$). Mit p-Nitrophenol ergibt sich nur ganz schwache Gelbfärbung, mit alizarinsaurem Natrium gelbe Farbe. Kolorimetrisch wird die Wasserstoffionenkonzentration zu p_H 5,8 bestimmt.

In dieser Acidität, die der Durchschnittsacidität des Urins entspricht, kann Kokain eine Stunde lang gekocht werden, ohne daß eine Zersetzung stattfindet. Denn in drei Versuchsreihen wirkte 1 : 50 000 erwärmt ebenso stark wie 1 : 50 000 unzersetzt.

F. Weitere Erhöhung der Acidität: Das Kokain wurde in einem Gemisch von 6 Teilen Essigsäure und 4 Teilen Natriumacetat ($n/_{10}$) gelöst. Die H-Ionenkonzentration der Lösung betrug p_H 4,6. Methylorange gab gelbe Farbe, p-Nitrophenol färbte die Lösung nicht mehr.

Nach einstündigem Erhitzen auf 100° ergab sich in drei Versuchsreihen wieder gar keine Abschwächung des Kokains, im Vergleich mit frisch hergestellten Kokainlösungen.

G. Steigerung der Acidität auf höhere Werte: Kokain HCl wird zu 1% in $^1/_{10}$-N.-Essigsäure gelöst. Methylorange: rot. Kongorot: blauviolett. Kolorimetrische Bestimmung der H-Ionenkonzentration = p_H 2,9. Auch bei dieser erheblichen Acidität kann Kokain eine Stunde der Siedetemperatur ausgesetzt werden, ohne daß eine Zersetzung eintritt; die Verdünnung 1 : 20 000 des erwärmten Kokains wirkte wie 1 : 20 000 frischer Kokainlösung.

H. Lösung in $^1/_{10}$-N.-HCl, p_H = 1. Diese Acidität entspricht den maximalen Säurewerten des Magensaftes.

In drei Versuchsreihen wurde das in der genannten HCl gelöste Kokain mit frisch gelöstem Kokain verglichen: stets fand sich eine, aber dicht an der Fehlergrenze der Methode liegende Abnahme der Kokainwirkung.

Bei p_H 1 scheint also das Aciditätsgebiet zu beginnen, in dem das Kokain bei einstündigem Erhitzen auf 100° wieder zerlegt wird.

Es ist also Kokain gegen einstündiges Erwärmen innerhalb eines recht weiten Aciditätsgebietes (von p_H 1 bis p_H 5,8) stabil.

Die Sterilisation der Kokainlösungen durch Erhitzen auf 100° läßt sich also ohne Zersetzung der Substanz durchführen, wenn die Acidität der Lösung auf eine solche Höhe gebracht wird, daß p-Nitrophenol eben keine Gelbfärbung mehr gibt oder alizarinsulfosaures Natrium nicht mehr violette, sondern gelbe Farbe zeigt. Die Acidität der Lösung darf aber keine zu hohe sein, denn in $^1/_{10}$ normaler Salzsäure wird ein kleiner Teil des Kokains bei einstündigem Erhitzen wieder zersetzt.

2. Zersetzung des Kokains in Lösungen verschiedener Acidität bei Stehen in Zimmertemperatur.

A. Lösung von 1%igem Kokain HCl in 1 Teil primärem und 9 Teilen sekundärem Natriumphosphat ($m/_{15}$): die H-Ionenkonzentration betrug p_H 7.8 (Neutralrot: braun).

Nach 57 Tage langem Stehen wird die Lösung untersucht. 1 : 10 000 alt wirkte wie 1 : 50 000 frisch.

80 % des Kokains waren also in acht Wochen zersetzt, obwohl die Alkaleszenz der Lösung eine nur schwache war (keine Rötung mit Phenolphthalein, keine Grünfärbung mit Naphtholphthalein).

B. Lösung im genau neutralen Gemisch von primärem und sekundärem Natriumphosphat; die Lösung reagiert gegen Neutralrot rotbraun, gegen alizarinsulfosaures Natrium violett.

Diese neutrale Lösung hatte vor der Prüfung 63 Tage lang bei Zimmertemperatur im Dunkeln gestanden. 1 : 40 000 der alten Lösung wirkte etwas schwächer, 1 : 35 000 der alten Lösung etwa gleich einer frischen Lösung 1 : 10 000. Demnach waren in der genau neutralen Lösung in 63 Tagen 60—65 % des Kokains zersetzt.

C. Lösung von 1%igem Kokain in einem schwach sauren Gemisch von primärem und sekundärem Natriumphosphat. Die kolorimetrische Messung ergab $p_H = 5{,}8$ (schwache Gelbfärbung nach Zusatz von p-Nitrophenol). Prüfung nach 62 Tagen.

1 : 12 000 alt wirkt etwa ebenso stark wie 1 : 20 000 frisch. In schwach saurer Lösung ist die Abnahme in 62 Tagen nur gering; = etwa 40 %.

Da eine Lösung mit p_H 5,8 einstündiges Sieden ohne Spaltung verträgt, möchte ich vermuten, daß an der unerwartet hohen Abnahme der bei Zimmertemperatur aufgehobenen Lösung mit p_H 5,8 die Pilzwucherung mitbeteiligt ist. Die Lösungen waren nicht steril bereitet worden und zeigten, je alkalischer sie waren, um so stärkere Pilzwucherung. Leider fehlte die Zeit, um die zweite Versuchsreihe nochmals mit sterilen Lösungen durchzuführen.

D. Lösung in erheblich höherer Acidität. Essigsäure + Natriumacetat in $^1/_{10}$-N.-Lösung zur Auflösung verwendet, p_H der Lösung zu 4.3 bestimmt. Prüfung nach 62 Tagen.

Bei der genannten Acidität ist innerhalb der erwähnten Zeit keine Zersetzung des Kokains eingetreten, die Lösung 1 : 50 000 alt wirkte wie 1 : 50 000 frisch, und in einem zweiten Versuch 01 : 4 000 alt wie 1 : 40 000 frisch.

Aus der zweiten Versuchsreihe folgt also, daß neutrale oder schwach alkalische Kokainlösungen bei Stehen in Zimmertemperatur (unter Lichtausschluß) rasch an Wirksamkeit verlieren, und daß auch bei dieser Versuchsanordnung durch geringe Aciditäten die Zersetzung verhindert wird.

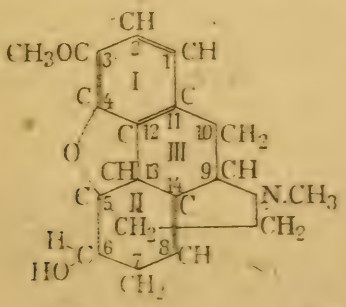
Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Laboratorium der Universität Frankfurt a. M.

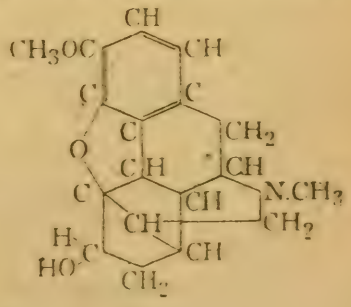
Ueber zwei neue Reduktionsprodukte des Kodeins.

Von C. Mannich und Helene Löwenheim.

Für die Opiumalkaloide Morphin und Kodein konnte trotz umfangreicher Untersuchungen eine Konstitutionsformel, die alle Erscheinungen zu erklären vermag, bisher nicht aufgestellt werden. Keine der zahlreichen Formulierungen vermochte infolgedessen allgemeine Anerkennung zu erlangen.

Einige der wichtigsten Formelbilder sind die nachstehend aufgeführten von Knorr[1]), Freund[2]) und Gadamer[3]):

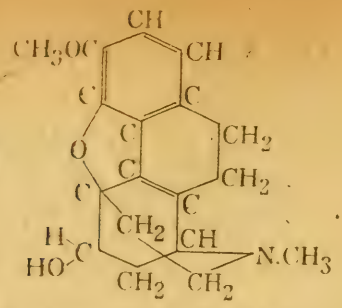




Kodein

nach Knorr-Pschorr nach Freund

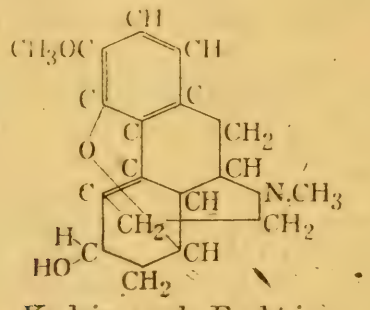
[1]) Ber. 40, 3341 (1907)
[2]) Ber. 49, 1287 (1916).
[3]) Ztschr. f. angew. Chem. 36, 625 (1913).



Kodein nach Gadamer.

Ferner liegen von Wieland und Kappelmeier[1]) und von v. Braun[2]) weitere Vorschläge vor, für die alle mehr oder weniger triftige Gründe beigebracht worden sind.

In neuerer Zeit hat Faltis[3]) in eingehender Weise alle bisher für die genannten Opiumalkaloide aufgestellten Konstitutionsformeln diskutiert, wobei er zu dem Ergebnis gelangte, daß keine derselben vollkommen dem umfangreichen Tatsachenmaterial entspricht, ein Mangel, den er durch Schaffung einer neuen Formel zu beseitigen glaubt:



Kodein nach Faltis.

Die Schwierigkeiten, die sich der Konstitutionsaufklärung des Morphins bzw. Kodeins entgegenstellen, hängen offenbar mit gewissen Sonderheiten des Baues dieser Alkaloide zusammen.

So schränkt die große Säureempfindlichkeit der beiden Basen, die bekanntlich beim Erhitzen mit Salzsäure unter weitgehender Aenderung der Konstitution in Apomorphin übergehen, die Anzahl der Reaktionen, die für die Konstitutionserforschung in Frage kommen, erheblich ein.

Weitere bedeutende Schwierigkeiten für die Formulierung ergeben sich aus der „sogenannten Hydroxylwanderung von 6 nach 8", die zum erstenmal von Knorr[4]) beim Uebergang des Kodeins in das isomere Pseudokodein beobachtet wurde.

Schließlich wird der sichere Einblick in die Konstitution des Kodeins auch dadurch erschwert, daß sich der Stickstoff nicht

[1]) Ann. **382**, 306 (1911).
[2]) Ber. **47**, 2317 (1914).
[3]) Arch. d. Pharm. **255**, 85 (1917).
[4]) Ber. **39**, 4409 (1906).

nach der in der Alkaloid-Chemie meist zum Ziele führenden Methode der erschöpfenden Methylierung in normaler Weise entfernen läßt. Denn bei der Zerlegung des Methylmorphimethinmethylhydroxyds werden außer dem Stickstoff zwei Kohlenstoffatome abgespalten, und zwar gerade diejenigen, deren Placierung die meisten Schwierigkeiten verursacht.

Wenn man sich nun z. B. die von Knorr aufgestellte Formel des Kodeins betrachtet, so erkennt man leicht, daß alle die erwähnten Schwierigkeiten ihren Sitz in dem partiell hydrierten Benzolkern II haben.

Bei der Apomorphinumlagerung ist er beteiligt, die „wandernde Hydroxylgruppe" haftet an ihm, der stickstoffhaltige Seitenring, der beim Hofmann'schen Abbau abgesprengt wird, geht ebenfalls davon aus. Es besteht somit die Aussicht, für die Konstitutionsaufklärung geeignete Derivate zu erhalten, wenn man den partiell hydierten, das anormale Verhalten bedingenden Benzolkern in durchsichtiger Weise so umformt, daß der partiell hydrierte Charakter verschwindet.

Schon die Hydrierung der doppelten Bindung im Kodein liefert im Dihydrokodein eine Substanz, welche — wie unten gezeigt werden wird — eine erhebliche Säurebeständigkeit besitzt und keine der Apomorphinbildung ähnliche Umwandlung erleidet. Aber das Dihydrokodein enthält noch das „wandernde" alkoholische Hydroxyl in 6-Stellung, das beim Kodein die erwähnten Schwierigkeiten bereitet. Es schien daher besser, Substanzen herzustellen, in denen auch noch die Hydroxylgruppe eliminiert war. Naturgemäß mußte die Darstellung derartiger Körper auf solchem Wege geschehen, daß die Reaktionsfolge vollständig übersichtlich blieb.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nun mit Versuchen, derartige Substanzen herzustellen. Sie hat insbesondere zwei neue Reduktionsprodukte des Kodeins ergeben, von denen das eine den geforderten Ansprüchen genügt.

Zur Erreichung des gesteckten Zieles wurden drei verschiedene Ausgangsmaterialien benutzt:

1. das Dihydrokodein, das sich durch einen Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen vom Kodein unterscheidet,
2. das Kodeinon, das aus dem Kodein durch Oxydation der alkoholischen Hydroxylgruppe zur Ketogruppe entsteht, bzw. dessen Hydrierungsprodukt, das Dihydrokodeinon,
3. das α- und das β-Chlorokodid, zwei stereoisomere Substanzen, die an dem Kohlenstoffatom 6 statt der Hydroxylgruppe ein Chloratom besitzen.

Versuche, die vom Dihydrokodein ausgehen.

Das Dihydrokodein ist verschiedentlich in der Literatur beschrieben, es ist aber bisher noch von keiner Seite auf die Polymorphie dieses Körpers aufmerksam gemacht worden. Im Versuchsteil finden sich darüber nähere Angaben.

Das Dihydrokodein, in dem der Benzolkern II vollständig hydriert ist, besitzt — im Gegensatz zum Kodein — eine beträcht-

liche Säurebeständigkeit, was sich aus dem Verhalten gegen siedende Jodwasserstoffsäure ergibt. Es konnte hierbei aus dem Dihydrokodein das Dihydromorphin erhalten werden; der Kern II des Morphin-Skeletts bleibt also unversehrt. Das Dihydrokodein ist überhaupt eine derart beständige Substanz, daß sie sich im Vakuum völlig unzersetzt destillieren läßt.

Nachdem diese Säure- und Temperaturbeständigkeit festgestellt worden war, konnte eine Methode zur Anwendung gebracht werden, die bei hochmolekularen Alkoholen bisweilen einen glatten Ersatz des Hydroxyls durch Wasserstoff ermöglicht, z. B. am Cholesterin und am Melissylalkohol. Sie beruht darauf[1]), daß man die Ameisensäure-Ester hochmolekularer Alkohole im Vakuum destilliert, wobei die Ameisensäure die Reduktion bewirkt und als Kohlendioxyd abgespalten wird. Diese Methode hat im vorliegenden Falle versagt.

In der Hoffnung, in einer halogenhaltigen Substanz einen reaktionsfähigeren Körper zu gewinnen, wurde aus dem Dihydrokodein durch Austausch des alkoholischen Hydroxyls gegen Chlor das bereits von Freund[2]) kurz erwähnte Chlorodihydrokodid hergestellt.

Das Chlorodihydrokodid erwies sich durch sein Verhalten gegen Jodwasserstoffsäure, wobei ein Chlorodihydromorphid entsteht, gleichfalls als säurebeständig.

Versuche, das Chlorodihydrokodid mit Palladium und Wasserstoff nach verschiedenen Methoden zu reduzieren, blieben ohne Erfolg.

Die Reaktionsträgheit des Chloratoms ergibt sich auch daraus, daß die Substanz mit Silberacetat kaum umzusetzen ist und mit Natriummethylat bei 120° noch kein Natriumchlorid bildet.

Diese Haftfestigkeit des Chlors ist auffallend im Hinblick auf das recht reaktionsfähige Chloratom des Chlorokodids, das sich schon durch Zinkstaub und Alkohol entfernen läßt.

Im Chlorokodid wie im Chlorodihydrokodid ist das Halogen aliphatisch gebunden, sollte sich mithin bei Umsetzungen etwa gleich verhalten. Die größere Reaktionsfähigkeit des Chloratoms im Chlorokodid ist offenbar auf die aktivierende Wirkung der in der Nähe befindlichen Aethylenbindung zurückzuführen. Vielleicht kann man daraus schließen, daß die doppelte Bindung sich zwischen den Kohlenstoffatomen 5,13 befindet, wie es Faltis annimmt. Es würde dann dasselbe System wie im Allylchlorid vorliegen, dessen Chloratom beweglicher ist als das des Propylchlorids.

Die Versuche, aus dem Dihydrokodein die Hydroxylgruppe zu entfernen, haben mithin nicht zu dem gewünschten Resultat geführt.

Versuche, vom Kodeinon ausgehend.

Als weiteres Ausgangsmaterial, Reduktionsprodukte des Kodeins von den oben geforderten Eigenschaften herzustellen, kam ferner das Kodeinon in Betracht. Das Kodeinon ist eine Substanz,

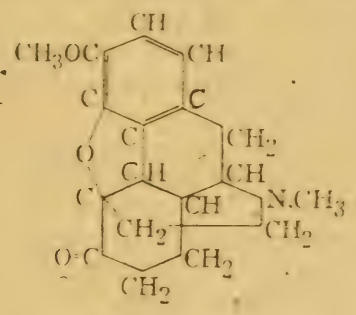
[1]) D. R. P. 296 741.
[2]) Ber. d. D. Pharm. Ges. XXIX., 110 (1919).

von Ketoncharakter, die aus dem Kodein durch Oxydation der sekundären Alkoholgruppe entsteht.

Seit einigen Jahren verfügen wir in der Reduktionsmethode nach Clemmensen[1]) über ein Verfahren, welches ermöglicht, die Carbonylgruppe direkt zur Methylengruppe zu reduzieren: es besteht darin, daß man die carbonylhaltige Substanz mit amalgamiertem Zink und starker Salzsäure einer energischen Reduktion unterwirft.

Auf das Kodeinon selbst kann man die Clemmensen'sche Reduktionsmethode nicht anwenden, da es viel zu säureempfindlich ist. Wohl aber durfte man annehmen, daß das Kodeinon sich zu einem Dihydrokodeinon hydrieren lassen würde, und dieses letztere sollte dann genügend säurebeständig sein, um die Reduktionsmethode nach Clemmensen mit Aussicht auf Erfolg darauf anwenden zu können.

Der Versuch, ein dihydriertes Kodeinon aus dem Kodeinon durch Schütteln mit Palladium und Wasserstoff zu gewinnen, ging glatt von statten. Das gewonnene Dihydrokodeinon:



zeigte auch genügende Säurebeständigkeit. Leider ist das als Ausgangsmaterial erforderliche Kodeinon eine sehr schwer zu beschaffende Substanz. Ach und Knorr[2]), die Entdecker des Kodeinons, geben selbst an, daß die Ausbeute an diesem Körper zu wünschen übrig lasse. Nach den von uns gemachten Erfahrungen ist dies noch recht euphemistisch ausgedrückt.

Die Reduktion des Dihydrokodeinons nach Clemmensen konnte daher nicht gründlich durchgearbeitet werden. Der einzige ausgeführte Versuch hat ergeben, daß eine glatte Eliminierung des Carbonylsauerstoffes nicht stattfindet. Es entstehen vielmehr zwei Reduktionsprodukte, von denen eines drei Sauerstoffatome enthält und Dihydrokodein ist.

Als zweites Reduktionsprodukt entsteht eine Substanz, die nur zwei Sauerstoffatome enthält, bei welcher der Carbonylsauerstoff tatsächlich entfernt ist. Diese Substanz, die ein neues Reduktionsprodukt des Kodeins darstellt, ist nach ihrer Bruttoformel als ein Dehydroxy-tetrahydro-kodein zu bezeichnen.

Derselbe Körper wurde noch auf einem ganz anderen Wege erhalten und wird weiter unten ausführlicher besprochen.

[1]) Ber. 46, 1837 (1913); 47, 51, 681 (1914).
[2]) Ber. 36, 3068 (1903).

Trotz der aussichtsreichen Versuche, die sich mit dem Dihydrokodeinon würden anstellen lassen, mußte von einer weiteren Verfolgung dieses Weges abgesehen werden, da genügendes Ausgangsmaterial nach den bisherigen Methoden kaum zu beschaffen ist.

Versuche, von den Chlorokodiden ausgehend.

Es ist wiederholt der Versuch gemacht worden, vom α- bzw. β-Chlorokodid ausgehend, zu Reduktionsprodukten des Kodeins zu gelangen. Göhlich[1]) gibt an, daß das Chloratom sehr fest gebunden ist und weder durch Zinn- und Salzsäure noch durch Natrium und Alkohol eliminiert werden kann. Im Gegensatz zu diesem Befunde stellten Knorr und Hörlein[2]) fest, daß das α-Chlorokodid mit Zink und Salzsäure leicht einen chlorfreien Körper liefert, den sie Desoxykodein nannten, weil sie glaubten, daß er sich vom Kodein in der Weise ableitet, daß die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt ist. Knorr und Wäntig[3]), die die Reduktion des α-Chlorokodids weiter verfolgten, stellten bald darauf fest, daß das Desoxykodein nicht in so naher Beziehung zum Kodein steht. Bei der Einwirkung von Zinkstaub und Alkohol auf α-Chlorokodid wird das Chloratom nicht durch Wasserstoff ersetzt, sondern als Chlorwasserstoff abgespalten; gleichzeitig wird die Sauerstoffbrücke geöffnet, und das indifferente Sauerstoffatom liefert dabei ein Phenolhydroxyl.

Das Desoxykodein von Knorr und Wäntig läßt sich mit Natrium und Alkohol weiter reduzieren zu einer Substanz, welche diese Autoren Desoxydihydrokodein[4]) nennen, in der aber Freund ein Tetrahydro-desoxykodein[5]) erblickt.

Weiter hat Freund das α-Chlorokodid elektrolytisch[5]) reduziert und dabei ein chlorfreies Reduktionsprodukt erhalten, das aber ebenfalls Phenolcharakter aufweist und daher das Ringsystem des Kodeins nicht mehr unverändert enthält. Noch eine andere Reduktionsmethode hat Freund auf das α-Chlorokodid angewandt, worüber eine kurze Notiz vorliegt[5]). Er gibt an, daß das α-Chlorokodid beim Hydrieren mit Palladium und Wasserstoff eine amorphe, halogenfreie Base liefert, die alkaliunlöslich ist.

Die Angabe von Freund über die Hydrierung des α-Chlorokodids kann im wesentlichen bestätigt werden. Versuche, die übrigens schon vor dem Erscheinen der Freund'schen kurzen Mitteilung ausgeführt waren, haben ergeben, daß in der Tat in der Hauptsache eine alkaliunlösliche, sirupartige Base entsteht. Daneben konnten freilich auch geringe Mengen krystallinischer Produkte erhalten werden. Diese sind identisch mit den sogleich zu beschreibenden Hydrierungsprodukten des β-Chlorokodids.

Auf eine gründliche Untersuchung der Hydrierung des α-Chlorokodids wurde verzichtet, teils, weil die Reduktionsprodukte zu einer weiteren Bearbeitung nicht einluden, teils, um nicht mit der Arbeit Freunds zu kollidieren.

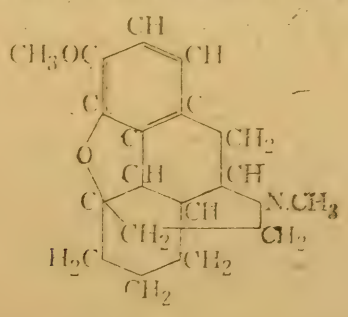
---

[1]) Arch. d. Pharm. **231**, 254 (1893).
[2]) Ber. **40**, 376 (1907).
[3]) Ber. **40**, 3860 (1907).
[4]) l. c.
[5]) Ber. d. D. Pharm. Ges. **29**, 110 ff.

Weniger hat man sich bisher mit der Reduktion des β-Chlorokodids beschäftigt. Das β-Chlorokodid entsteht aus dem α-Chlorokodid durch Erhitzen über den Schmelzpunkt[1]). Die Reaktion verläuft schwach exotherm. α- und β-Chlorokodid sind stereoisomere Formen. Bei der Umlagerung findet an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom, welches das Chlor trägt, Platzwechsel von Chlor und Wasserstoff statt.

Ueber das Verhalten des β-Chlorokodids ist bereits bekannt, daß das Chloratom gegenüber dem α-Chlorokodid durch größere Haftfestigkeit ausgezeichnet ist[2]). Immerhin ist das Chloratom beweglich genug, um bei der Behandlung mit Palladium und Wasserstoff glatt eliminiert zu werden. Dabei entstehen zwei halogenfreie Substanzen, die beide neue Reduktionsprodukte des Kodeins darstellen.

Bei der Hydrierung des β-Chlorokodids mit Palladium und Wasserstoff liegt der Wasserstoffverbrauch zwischen 4 und 6 Atomen Wasserstoff auf je 1 Mol Ausgangsmaterial. Da 2 Wasserstoffatome für die Resubstitution des Chlors erforderlich sind, werden mithin 2—4 Wasserstoffatome als solche angelagert. Schon aus dem Wasserstoffverbrauch kann man vermuten, daß ein Dihydro- und ein Tetrahydro-Produkt zu erwarten sind. Die beiden Substanzen sind nicht leicht voneinander zu trennen. Nach manchen Versuchen zeigte es sich, daß für die Scheidung fraktionierte Krystallisation aus Aether am geeignetsten ist. Das in weitaus größerer Menge entstehende dihydrierte Produkt ist in Aether leicht löslich und krystallisiert in so großen Prismen, daß sie unschwer durch Auslesen isoliert werden können. Die Analyse dieser Substanz führte zu der Formel $C_{18}H_{23}O_2N$, die auch dem Desoxy-dihydro-kodein von Knorr bzw. Freund zukommt. Die neue Base zeigt aber ganz andere Eigenschaften als die Produkte dieser Autoren. Sie unterscheidet sich scharf davon durch ihre Alkaliunlöslichkeit; der Körper ist ferner nicht acetylierbar, enthält mithin keine Hydroxylgruppe. Aus diesem Verhalten ergibt sich die Funktion der beiden vorhandenen Sauerstoffatome mit ausreichender Sicherheit: das eine ist in Form einer Methoxylgruppe vorhanden wie im Kodein, das andere als indifferenter Brückensauerstoff. In Anbetracht der milden Hydrierungsmethode darf man irgendwelche Strukturveränderung des Kodein-Skeletts als ausgeschlossen betrachten. Man kommt mithin für diese Substanz zu folgender Strukturformel:



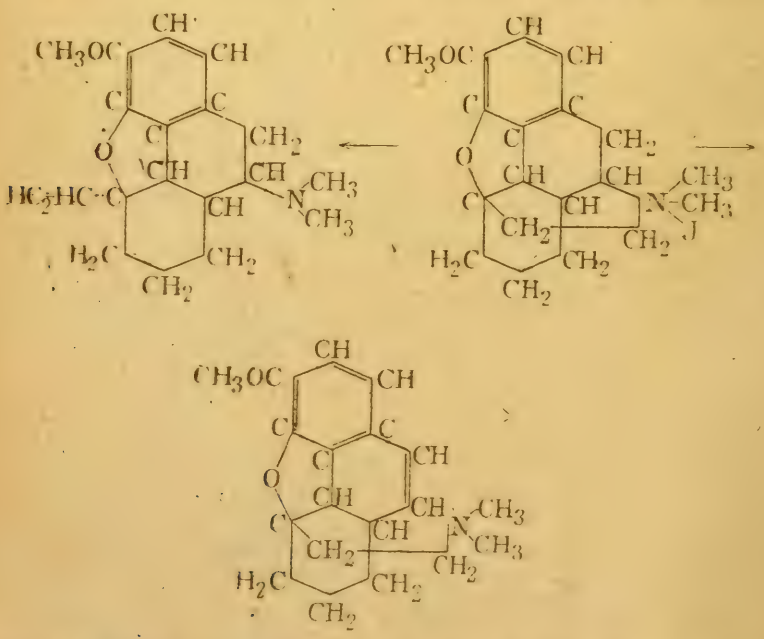
[1]) Ann. 373, 6 (1910).
[2]) Ber. 41, 974 (1908); 40, 4887 (1907).

d. h. es liegt hier tatsächlich dasjenige Reduktionsprodukt des Kodeins vor, dessen Auffindung als Ziel gesteckt war: die doppelte Bindung im Kodeinmolekül ist durch Hydrierung abgesättigt, die „wandernde Hydroxylgruppe" durch Wasserstoff ersetzt. Diese Substanz wäre mithin am richtigsten mit Dihydro-desoxy-kodein zu bezeichnen. Da aber dieser Name schon für das phenolartige Produkt von Knorr bzw. Freund vergeben ist, so soll der Körper im folgenden Dehydroxy-dihydro-kodein genannt werden.

Wie oben erörtert, sollte die neue, zum Kodein in einem ganz durchsichtigen Verhältnis stehende Base ein Material sein, welches sich gut für Versuche eignen mußte, in den Bau des Kodein-Skeletts weiteren Einblick zu gewinnen; denn der partiell hydrierte Ring ist so umgeformt, daß mit den beim Kodein selbst auftretenden Schwierigkeiten hier nicht mehr zu rechnen ist. Z. B. wird sich die Frage, ob der indifferente Sauerstoff am Kodein an die Kohlenstoffatome 4, 5 gebunden ist oder ob er eine Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen 4, 8 bildet, am Dehydroxy-dihydro-kodein besser studieren lassen als am Kodein selbst. Faltis hat ganz recht, daß die Haftstellen des indifferenten Sauerstoffes noch nicht über jeden Zweifel erhaben sind.

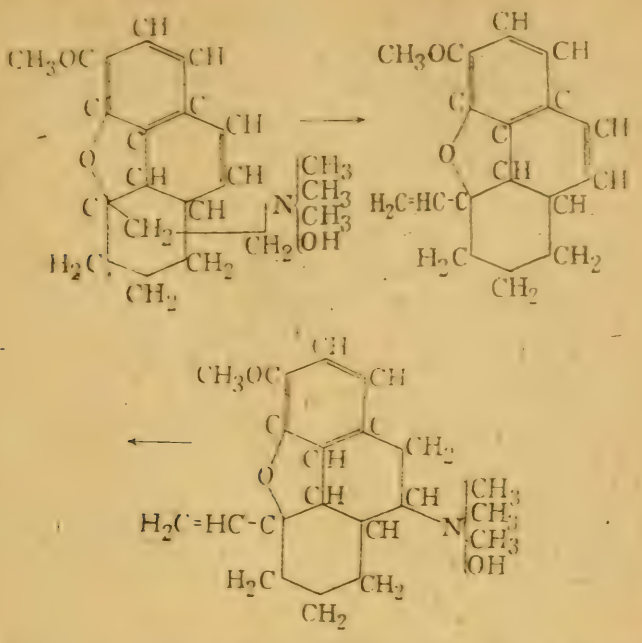
Die Eignung des Dehydroxy-dihydro-kodein für Abbauversuche wurde zunächst an Hand der Methode der erschöpfenden Methylierung geprüft. Der Abbau läßt sich in ganz normaler Weise bis zur Eliminierung des Stickstoffes durchführen.

Aus dem Jodmethylat des Dehydroxy-dihydro-kodein entsteht beim Verkochen mit Kalilauge unter Ringöffnung eine Methinbase:



Aus dieser läßt sich nach vorangegangener Methylierung der Stickstoff als Trimethylamin entfernen, wobei nicht wie beim Methyl-

morphimethin die zwei Kohlenstoffatome des Seitenringes mit abgespalten werden; vielmehr entsteht eine Vinylverbindung, die noch sämtliche 16 Kohlenstoffatome des Kodein-Skeletts besitzt.



Damit ist es zum ersten Male gelungen, aus dem Morphin bzw. Kodein eine stickstofffreie Substanz zu isolieren, welche das Kohlenstoff-Skelett vollständig und unverändert enthält. Die Vinylgruppe gibt sich dadurch zu erkennen, daß der Körper Wasserstoff bzw. Brom addiert. Der Vinylverbindung kommt mithin obige Konstitutionsformel zu. Sie kann als ein 3-Methoxy-5-vinyl-hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthryl-enoxyd (4, 5) bezeichnet werden.

Bis hierher läßt sich der Abbau glatt durchführen. Die Zwischenprodukte können sämtlich in guter Ausbeute und krystallisierter Form erhalten werden. Als weiterer Schritt des Abbaues sollte nunmehr die Oxydation der Vinylgruppe zum Carboxyl erfolgen. Hierbei treten jedoch Schwierigkeiten auf. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht zwar eine Substanz, die den Charakter einer Säure besitzt, aber es ist nicht gelungen, sie in genügender Ausbeute zu fassen. Materialmangel verhinderte weitere Versuche.

Die Verwandtschaft sämtlicher, eben beschriebener Substanzen kommt noch in der Formalin-Schwefelsäure-Reaktion zum Ausdruck, die ein gutes Mittel zu sein scheint, um das unveränderte Morphin- bzw. Kodein-Skelett zu erkennen. Die Abbauprodukte des Dehydroxy-dihydro-kodein einschließlich des stickstofffreien Vinylkörpers geben alle mit Formalin-Schwefelsäure Violett- bis Blaufärbung. Von bekannten Kodeinderivaten geben ferner die Formalin-Schwefelsäurereaktion das Pseudokodein, das Allopseudo-

kodein, das Dihydrokodein, die Chlorokodide, der Kodeinmethyläther, der Dihydrokodein-methyläther und das Dihydrokodeinon. Nur das Kodeinon selbst gibt die Reaktion nicht, da es durch die Säure offenbar zu schnell zersetzt wird.

Als zweites Produkt entsteht bei der Hydrierung des β-Chlorokodids mit Palladium und Wasserstoff eine Substanz, deren Zusammensetzung nach der Analyse wahrscheinlich die Formel $C_{18}H_{25}O_2N.\frac{1}{2}H_2O$ entspricht, und die deshalb mit dem Namen Dehydroxy-tetrahydro-kodein bezeichnet werden soll. Sie ist identisch mit der krystallinischen Base, die bei der Reduktion des Dihydrokodeinons nach Clemmensen erhalten wurde. Ueber die Konstitution der Verbindung konnte völlige Klarheit nicht gewonnen werden, zumal der Körper nur in geringer Ausbeute entsteht. Die Base ist praktisch alkaliunlöslich, sie enthält folglich kein Phenolhydroxyl. Acylierungsmethoden wurden ohne Erfolg in Anwendung gebracht: mit Benzoylchlorid entsteht weder nach Schotten-Baumann, noch in Pyridinlösung eine Benzoylverbindung; Essigsäureanhydrid läßt bei gelinder Einwirkung den Körper unverändert, bei längerem Kochen erfolgt Reaktion, die aber allem Anschein nach nicht in einer glatten Acetylierung besteht, vielmehr dürfte das Essigsäureanhydrid den stickstoffhaltigen Ring aufsprengen. Nach dem Ausfall der Acylierungsversuche läßt sich sagen, daß die Substanz keine nachweisbare Hydroxylgruppe enthält, und daß der Stickstoff tertiär gebunden ist. Mit Formalin-Schwefelsäure tritt vorübergehend Violettfärbung auf, die aber bald mißfarbig grünbraun wird.

Von einer eingehenderen Untersuchung dieses Körpers, der aus dem Kodein auf zwei ganz verschiedenen Wegen zu erhalten ist, darf man wohl noch weitere wertvolle Aufschlüsse über die Natur des Kodeins erhoffen.

Versuchsteil.

Dihydrokodein.

Das Dihydrokodein ist bereits verschiedentlich dargestellt worden, ferner ist das Bitartrat als Arzneimittel unter dem Namen Paracodin im Gebrauch[1]). Trotzdem ist die Substanz in der Literatur bisher nicht richtig beschrieben, da nicht erkannt wurde, daß der Körper in drei Modifikationen auftreten kann, wovon zwei mit 2 Mol. Krystallwasser krystallisieren, die dritte krystallwasserfrei ist.

Beim Hydrieren einer alkoholischen Lösung von Kodein mit palladinierter Tierkohle und Wasserstoff wurde rasch das theoretische Volumen Gas aufgenommen. Aus dem alkoholischen Filtrat schieden

[1]) Skita und Franck. Ber. **44**, 2865 (1911); D. R. P. 260 233.

sich große zentimeterlange und -breite Tafeln aus. Beim vorsichtigen Erwärmen schmolzen sie gegen 55°. Beim Abkühlen entstand dieselbe Modifikation zurück, besonders, wenn man mit einem Krystallsplitter impfte.

Erhitzt man den Schmelzfluß allmählich höher, so wird er fest und schmilzt bei 87—88° zum zweiten Male. Die niedriger schmelzende, instabile Modifikation konnte bei erneuten Versuchen nicht wiedergewonnen werden, da das Laboratorium offenbar mit Keimen der höher schmelzenden Modifikation infiziert war. Diese beiden Modifikationen enthalten je 2 Mol Krystallwasser.

1. Bei 55° schmelzende Modifikation: 0,3809 g Substanz verloren beim Trocknen 0,0411 g.

2. Bei 87—88° schmelzende Modifikation: 0,7681 g Substanz verloren beim Trocknen 0,0818 g.

Berechnet für $C_{18}H_{23}O_3N.2H_2O$:	Gefunden:	
	1.	2.
10,68	10,8	10,7%

Außer den beiden krystallwasserhaltigen Modifikationen existiert noch eine krystallwasserfreie, die bei 111—112° schmilzt.

Das Dihydrokodein ist im Vakuum unzersetzt destillierbar. Unter 15 mm Druck geht es bei 248° über. Das Destillat erstarrt glasartig, wird aber beim Anreiben mit Aether krystallinisch.

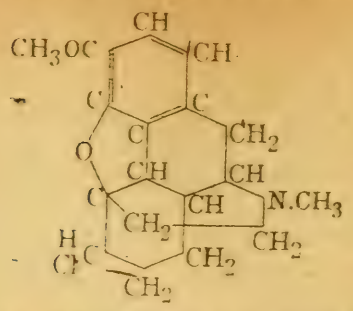
Dihydromorphin aus Dihydrokodein.

1 g trockenes Dihydrokodein und 4 ccm farblose (mit rotem Phosphor entfärbte) Jodwasserstoffsäure wurden einige Minuten im Sieden erhalten und darauf die Jodwasserstoffsäure langsam abdestilliert. Der braune Rückstand trocknete im Exsikkator über Kaliumhydroxyd zu einem Sirup ein. Reibt man diesen mit Alkohol oder Aceton an, so erhält man schöne Krystalle, die aus jodwasserstoffsaurem Dihydromorphin bestehen. Aus der wässerigen Lösung dieses Salzes scheidet Ammoniak ein Krystallmehl ab, das sich in Natronlauge löst, mit Formalin-Schwefelsäure violettrot färbt und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 156 bis 158° schmilzt.

Dihydrokodein und Ameisensäure.

5 g trockenes Dihydrokodein und 25 ccm konzentrierte Ameisensäure wurden 50 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Beim Eindampfen der farblos gebliebenen Lösung auf dem Wasserbade hinterblieb ein Sirup. Seine wässerige Lösung gab beim Uebersättigen mit Soda eine ölige Ausscheidung, die nur langsam krystallisierte. Bei der Destillation im Vakuum ging das Oel unter 15 mm Druck bei 248° ohne erhebliche Zersetzung über. Das Destillat krystallisierte beim Anreiben mit Aether und erwies sich als Dihydrokodein. Trotz der energischen Behandlung mit Ameisensäure war Formylierung nicht eingetreten.

Chlorodihydrokodid.



10 g wasserfreies Dihydrokodein wurden in 20 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung allmählich zu einer Anschüttelung von 10 g Phosphorpentachlorid in 30 ccm Chloroform hinzugefügt. Nach beendeter Reaktion hatte sich alles Phosphorpentachlorid gelöst. Die gelbe Lösung wurde nach zwölfstündigem Stehen in eisgekühltes Wasser getropft, dem man darauf konzentriertes Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zusetzte. Sodann wurde das Gemisch gut durchgeschüttelt und das Chloroform abgetrennt. Die nach dem Abdunsten des Chloroforms hinterbleibende Krystallmasse wurde aus der zwanzigfachen Menge Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 8 g. Das Chlorodihydrokodid krystallisiert in tafelförmigen Krystallen. Es läßt sich auch gut aus heißem Xylol umkrystallisieren. Schmelzpunkt 172—174°. Formalin-Schwefelsäure wird durch Chlorodihydrokodid violett gefärbt.

Mit verdünnter Salzsäure entstand ein gut krystallisierendes Hydrochlorid, das gegen 203° schmolz.

Jodmethylat des Chlorodihydrokodids.

Versetzt man eine Lösung von 1½ g Chlorodihydrokodid in 5 ccm Chloroform mit 1½ g Jodmethyl, so fällt fast augenblicklich das Jodmethylat aus. Ausbeute annähernd quantitativ. Es ist unlöslich in Chloroform und Aether, löslich in Alkohol, Aceton und Wasser. Aus Alkohol krystallisiert es in feinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 244°. Aus heißem Wasser scheidet es sich in krystallwasserhaltigen, hygroskopischen Nadeln aus.

0,1606 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,0816 g AgJ.

Berechnet für $C_{19}H_{25}ClO_2NJ$:	Gefunden:
J 27,49	27,5%

Chlorodihydromorphid.

5 g Chlorodihydrokodid wurden mit 25 g mit rotem Phosphor entfärbter Jodwasserstoffsäure zehn Minuten lang unter Rückfluß gekocht und darauf am absteigenden Kühler der Destillation unterworfen, wobei Jodmethyl und überschüssige Jodwasserstoffsäure überdestillierten. Der Destillationsrückstand erstarrte beim Erkalten zum größten Teile. Rohausbeute 4,5 g. Die Substanz, die aus jodwasserstoffsaurem Chlorodihydromorphid bestand, ließ sich aus Alkohol umkrystallisieren. Zur Gewinnung der freien Base

wurden die Krystalle in 300 ccm heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Ammoniak in geringem Ueberschuß versetzt. Der krystallinische Niederschlag löste sich anfangs leicht in Methylalkohol, fiel aber bei weiterem Erwärmen wieder aus und bedurfte nun einer weit größeren Menge des Lösungsmittels. Offenbar handelt es sich hier um eine metastabile und eine stabile Form. Auch das Verhalten beim Schmelzen deutet auf das Vorliegen von zwei Formen hin. Bei 155° beginnt die Substanz zu sintern, wird bei weiterem Erhitzen wieder deutlich fest und schmilzt dann bei 233—235°.

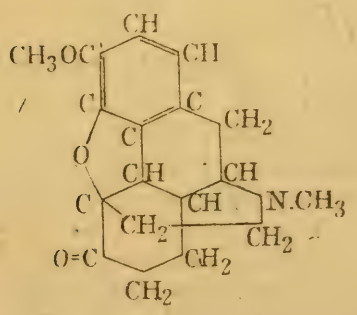
Chlorodihydromorphid bildet prismatische Krystalle, die sich gut in Alkohol, Essigester und Xylol lösen; in Aether sind sie schwer löslich. Formalin-Schwefelsäure wird schön violett gefärbt.

Wird eine Probe der Substanz mit verdünnter Salzsäure zur Trockne verdampft, so färbt sich der Rückstand mit Eisenchlorid blau. Der Körper enthält also ein Phenolhydroxyl, was durch die Löslichkeit in ätzenden Alkalien bestätigt wird.

1. 0,1523 g Substanz gaben 0,3708 g CO_2 und 0,0909 g H_2O.
2. 0,1752 g Substanz gaben 0,0805 g AgCl.

Berechnet für $C_{17}H_{20}O_2NCl$:	Gefunden:
C 66,75	66,4%
H 6,59	6,7%
Cl 11,60	11,4%

Dihydrokodeinon.



3 g (1 Mol) Kodeinon, die mit 15 ccm Wasser angeschüttelt und mit der äquivalenten Menge Normal-Salzsäure in Lösung gebracht waren, wurden mit 0,05 g frisch geglühter Tierkohle und 1,5 ccm 1%iger Palladiumchlorürlösung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Als nach fünf Stunden 242 ccm Gas absorbiert waren, was einer Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff entspricht, und die Wasserstoffabsorption sich sehr verlangsamt hatte, wurde der Prozeß unterbrochen. Nach dem Abfiltrieren der palladinierten Kohle wurde die freie Base durch einen geringen Ueberschuß verdünnter Natronlauge ausgefällt. Der weiße, körnige Niederschlag wurde abgesaugt und aus 5 ccm Alkohol umkrystallisiert. Er bildet wohlausgebildete, farblose Prismen, die bei 193 bis 194° schmelzen, ohne sich dabei — wie das Kodeinon — rot zu färben.

0.1467 g Substanz gaben 0,3712 g CO_2 und 0,0949 g H_2O.

Berechnet für $C_{18}H_{21}O_3N$:	Gefunden:
C 72,20	72,0%
H 7,07	7,5%

Das Dihydrokodeinon löst sich gut in Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform, schwerer in Aether. Es färbt Formalin-Schwefelsäure zunächst gelb, dann violett. Reine konzentrierte Schwefelsäure wird nicht gefärbt.

Anstatt nach erfolgter Hydrierung das freie Dihydrokodeinon mit Ammoniak auszufällen, kann die Aufarbeitung auch in der Weise erfolgen, daß man die klarfiltrierte wässerige Flüssigkeit auf dem Wasserbade konzentriert. Nach dem Erkalten krystallisiert alsdann das salzsaure Dihydrokodeinon in schönen, konzentrisch angeordneten Nadeln aus, die sich am besten durch Umkrystallisieren aus Aceton reinigen lassen.

Das salzsaure Salz enthält 2 Mol Krystallwasser. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes liegt bei 82°, derjenige, der im Vakuum entwässerten Substanz ist unscharf. Sie zersetzt sich unter Gasentwicklung gegen 125°.

0,8588 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0815 g.

Berechnet für $C_{18}H_{21}O_3N.HCl.2H_2O$:	Gefunden:
H_2O 9.69	9,5%

Dihydrokodeinon ist im Gegensatz zum Kodeinon gegen Salzsäure sehr beständig und kann sogar mit konzentrierter Salzsäure einige Zeit gekocht werden, ohne sich zu verändern.

Dihydrokodeinonoxim.

Zur Oximbildung wurden 0,25 g Dihydrokodeinon mit 2 ccm Wasser angerieben und mit einer Lösung von 0,5 g salzsaurem Hydroxylamin in 1 ccm Wasser versetzt, wobei das Dihydrokodeinon sich löste. Nach kurzer Zeit krystallisierte das salzsaure Dihydrokodeinonoxim in zentimeterlangen Nadeln aus, die bei 63° schmolzen. Um die freie Base zu gewinnen, wurde das salzsaure Oxim in warmem Wasser gelöst und ganz allmählich mit Sodalösung versetzt, wodurch das Dihydrokodeinonoxim fein krystallinisch erhalten wurde. Schmelzpunkt 266°. Da es in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist, wurde es nicht umkrystallisiert, sondern die ausgefällte Substanz direkt analysiert.

1. 0,1208 g Substanz gaben 0,3036 g CO_2 und 0,0798 g H_2O.
2. 0,1114 g Substanz gaben 8,9 ccm N (18°, 745 mm).

Berechnet für $C_{18}H_{22}O_3N_2$:	Gefunden:
C 68,75	68,6%
H 7,06	7,4%
N 8,92	9,2%

Reduktion des Dihydrokodeinons nach Clemmensen.

Entsprechend der Vorschrift von Clemmensen[1]) zur Reduktion der Carbonylgruppe zur Methylengruppe wurden 10 g

[1]) Ber. 46, 1837 (1913); Ber. 47, 51 (1914).

granuliertes Zink eine Stunde lang der Einwirkung von 5%iger Sublimatlösung überlassen. Das amalgamierte Zink wurde darauf mit 3,2 g fein zerriebenem, salzsaurem Dihydrokodeinon und 12 ccm 20%iger Salzsäure am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt, so daß lebhafte Wasserstoffentwickelung eintrat. Um die Reaktion aufrecht zu erhalten, wurden in kurzen Abständen portionsweise weitere 40 ccm Salzsäure der gleichen Konzentration nachgegossen. Nachdem vier Stunden lang erhitzt worden war, wurde die Reaktion unterbrochen, das nicht angegriffene Zink abfiltriert und das Filtrat mit soviel 50%iger Kalilauge versetzt, daß das zunächst ausgefällte Zinkhydroxyd wieder in Lösung ging. Die dabei ungelöst bleibenden organischen Bestandteile wurden darauf mit viel Aether, alsdann mit Chloroform ausgeschüttelt. Der ätherische Auszug hinterließ nach dem Einengen 1,1 g krystallinischen Rückstand, das Chloroform 0,4 g. Die vereinigten Rohprodukte wurden in Alkohol gelöst, aus dem sich zunächst kleine nadelförmige Krystalle abschieden. Sie wurden von der Mutterlauge durch Abgießen getrennt und nochmals aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,4 g.

Der Schmelzpunkt der Krystalle war unscharf. Sie begannen bei schnellem Erhitzen bei 110° zu sintern, schmolzen aber erst vollkommen bei 143—145°.

Die Substanz erwies sich als identisch mit einem Körper, der durch Hydrierung aus β-Chlorokodid entsteht und weiter unten als Dehydroxy-tetrahydro-Kodein beschrieben wird.

Völlig verschieden von diesen Krystallen verhielt sich das nach dem Verdunsten der alkoholischen Mutterlauge hinterbleibende, zähflüssige Oel, das erst nach mehreren Wochen zu krystallisieren begann. Die durch Umkrystallisieren aus Aether gereinigte Substanz schmolz nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure bei 108°, im Gemisch mit Dihydrokodein ebenso[1]). Durch dieses Verhalten erwies sie sich als Dihydrokodein. Dies geht auch aus Schmelzpunkt und Analyse des aus der Base hergestellten Jodmethylats hervor.

Versuch zur Oxydation von Dihydrokodein.

Nach der Vorschrift von Ach und Knorr[2]) zur Gewinnung von Kodeinon wurden 1,5 g Dihydrokodein in 75 ccm Aceton gelöst und innerhalb drei Stunden allmählich mit 0,75 g fein zerriebenem Kaliumpermanganat versetzt. Letzteres wurde sehr langsam angegriffen. Der gebildete Braunstein wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem mit Wasser aufgenommenen Rückstand ließen sich durch Ausschütteln mit Aether und Chloro-

[1]) Da bei der Reduktion des Dihydrokodeinons zu Dihydrokodein das Carbonyl-Kohlenstoffatom asymmetrisch wird, so sind eigentlich zwei stereoisomere Dihydrokodeine hier zu erwarten. Gefaßt wurde nur das gewöhnliche, durch Hydrierung von Kodein entstehende, dessen Bildung bei der Reduktion des Dihydrokodeinons wohl bevorzugt ist.

[2]) Ber. **36**, 3068 (1903).

form feine Nadeln isolieren. Durch ihre Löslichkeit und ihren Schmelzpunkt von 88°, der nach dem Trocknen der Substanz auf 110° stieg, erwiesen sie sich als nichtoxydiertes Dihydrokodein.

Hydrierung von salzsaurem α-Chlorokodid mit Palladium und Wasserstoff.

Eine Lösung von 1,5 g (0,5 Mol) α-Chlorokodid in 20 ccm Wasser und 5 ccm Normal-Salzsäure wurde mit 0,02 g palladinierter Tierkohle (1 mg Palladium) und Wasserstoff geschüttelt. Es wurden 200 ccm Gas aufgenommen, was auf eine Absorption von 2 Mol. Wasserstoff schließen läßt. Die von der Kohle abfiltrierte wässerige Lösung wurde mit Natronlauge versetzt. Hierbei schied sich das Reduktionsprodukt in weißen, zähen Flocken ab, die nach längerem Stehen hart wurden. Krystallisationsversuche führten zu dem Ergebnis, daß nur ein geringer Anteil in krystallinische Form übergeführt werden konnte; die Hauptmenge konnte nur als Sirup erhalten werden. Der krystallisierende Anteil entspricht in seiner Zusammensetzung offenbar den Produkten, die bei der Hydrierung des β-Chlorokodids in weit besserer Ausbeute entstehen.

Hydrierung von β-Chlorokodid mit Palladium und Wasserstoff.

Als Ausgangsmaterial diente β-Chlorokodid, das nach den Angaben von Pschorr[1]) durch Erhitzen von α-Chlorokodid über seinen Schmelzpunkt erhalten wurde. Es krystallisierte aus Alkohol in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 156°.

Die Umlagerung von α- in β-Chlorokodid ist übrigens ein exothermer Prozeß, da der Uebergang sich durch Temperatursteigerung zu erkennen gibt.

4,8 g (1,5 Mol) β-Chlorokodid wurden unter Zusatz der äquivalenten Menge Salzsäure in 150 ccm Wasser gelöst, mit 0,08 g frisch geglühter Tierkohle und 1 ccm 1%iger Palladiumchlorürlösung versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Die Absorption von Wasserstoff ging flott von statten. Nach der Aufnahme von 780 ccm Gas (für 2 Mol berechnet rund 700 ccm) wurde die Reaktion, die fast zum Stillstand gekommen war, unterbrochen. Die Wasserstoffaufnahme lag mithin zwischen 4 und 6 Atomen für je 1 Mol β-Chlorokodid.

Die von der palladinierten Kohle abfiltrierte Lösung wurde unter beständigem Rühren in 120 ccm 2%iger Natronlauge gegossen. Dabei fiel fast die Gesamtmenge der basischen Produkte aus; in der Natronlauge blieben Spuren von Phenolbasen gelöst, die nicht weiter berücksichtigt wurden.

Der ausfallende, fein krystallinische Niederschlag (4 g) wurde abfiltriert, an der Luft getrocknet und in der zwölffachen Menge siedendem Aether gelöst. Es schieden sich beim Stehen zunächst kleine nadelförmige, fest an der Kolbenwand haftende Krystalle aus, die vom Aether getrennt wurden. Ausbeute etwa 0,4 g. Sie erwiesen sich als ein Dehydroxy-tetrahydro-kodein.

[1]) Ann. 373, 6 (1910).

Aus der abgegossenen, ätherischen Mutterlauge krystallisierten nach einigem Stehen prachtvoll ausgebildete Prismen, die wiederum von dem Lösungsmittel getrennt wurden. Diese wurden als ein Dehydroxy-dihydro-kodein gekennzeichnet.

Nach dem Konzentrieren der ätherischen Mutterlauge schieden sich bisweilen die Krystalle der Tetrahydro- oder die der Dihydro-Verbindung aus, meist aber beide nebeneinander. In letzterem Falle trennt man am besten die beiden Substanzen in erster Annäherung durch mechanisches Auslesen.

Dehydroxy-dihydro-kodein.

Die großen prismatischen, meist prachtvoll ausgebildeten, diamantglänzenden Krystalle des Dehydroxy-dihydro-kodeins bilden das Hauptprodukt der Einwirkung von Palladium und Wasserstoff auf β-Chlorokodid. Sie lösen sich sehr leicht in Alkohol, gut in Aether, Benzin und Chloroform. Nach dem Umkrystallisieren aus Aether liegt ihr Schmelzpunkt bei 107°. In ätzenden Alkalien sind sie unlöslich, besitzen also keine Phenolhydroxylgruppe.

Mit Formalin-Schwefelsäure färbt sich die Substanz tief violett.

1. 0,1667 g Substanz gaben 0,4605 g CO_2 und 0,1200 g H_2O.
2. 0,1589 g Substanz gaben 0,4395 g CO_2 und 0,1144 g H_2O.
3. 0,1500 g Substanz gaben 6,7 ccm N (19°, 746 mm).

Berechnet für $C_{18}H_{23}O_2N$:		Gefunden:		
		1.	2.	3.
C	75,75	75,4	75,5 %	—
H	8.13	8,1	8,1 %	—
N	4,91	—	—	5,1 %

Zur Bestimmung der spezifischen Drehung wurden 1,3648 g Substanz in Alkohol gelöst und auf 20 ccm aufgefüllt. Diese Lösung zeigte im 2,2 dm-Rohr bei 18° eine Linksdrehung von 12,23°. Daraus ergibt sich, die spezifische Drehung zu $[\alpha]_D = -81{,}47°$.

Das salzsaure Salz der Base krystallisiert nicht. Sie bildet aber ein krystallisierendes, gelbes Pikrat vom Schmelzpunkt 207°. Beim Stehen an der Luft färbt sich das feste Pikrat grün.

Versuch zur Acetylierung des Dehydroxy-dihydro-kodein.

0,5 g Dehydroxy-dihydro-kodein, 0,5 g wasserfreies Natriumacetat und 2,5 g Essigsäureanhydrid wurden 20 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Eingießen in 25 ccm Wasser und Uebersättigen der sauren Lösung mit Kalilauge wurde die stark trübe gewordene Flüssigkeit mit 30 ccm Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aether konnte das Ausgangsmaterial in fast quantitativer Ausbeute unverändert mit dem Schmelzpunkte 107° wiedergewonnen werden.

Jodmethylat des Dehydroxy-dihydro-kodein.

5 g Dehydroxy-dihydro-kodein wurden in 12 ccm Alkohol gelöst und mit 3,5 g Jodmethyl versetzt. Es schieden sich nach

kurzer Zeit weiße Prismen aus, die unter Braunfärbung bei 256° bis 257° schmolzen. Ausbeute annähernd quantitativ.

0,1707 g Substanz gaben 0,0936 g AgJ.

Berechnet für $C_{19}H_{26}O_2NJ$:	Gefunden:
J 29,71	29,6%

Dehydroxy-dihydro-kodomethin.

Eine Lösung von 5,4 g Dehydroxy-dihydro-kodein-jodmethylat in 60 ccm heißem Wasser wurde mit 40 ccm warmer 15%iger Kalilauge versetzt, wobei eine schwache Trübung eintrat. Dieselbe verstärkte sich beim Kochen der Flüssigkeit über freier Flamme am Rückflußkühler; weiterhin bildeten sich dicke Oeltropfen. Als diese sich nach zehn Minuten langem Kochen nicht zu vermehren schienen, wurde der Versuch beendet.

Das Oel, das beim Abkühlen nicht erstarrte, wurde mit Aether aufgenommen, aus dem sich wohlausgebildete, wasserhelle, rhombische Krystalle ausschieden. Ausbeute fast quantitativ. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 86°. Sie sind leicht löslich in Aether, Alkohol, Aceton und Essigester, schwer löslich in heißem Wasser. Formalin-Schwefelsäure wird von der Methinbase tief dunkelblau gefärbt, reine konzentrierte Schwefelsäure weinrot.

Sie bildet ein schwer lösliches, gelbes Platinsalz und ein krystallisierendes Pikrat vom Schmelzpunkt 154°.

0,1597 g Substanz gaben 0,4473 g CO_2 und 0,1229 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{25}O_2N$:	Gefunden:
C 76,21	76,4%
H 8,42	8,6%

Mit verdünnter Salzsäure bildet das Dehydroxy-dihydro-kodomethin ein in feinen verfilzten Nadeln krystallisierendes Salz, das 1 Mol Krystallwasser enthält. Schmelzpunkt vakuumtrocken 222°. Es löst sich leicht in Wasser und Alkohol, schwerer in Aceton und Essigester.

0,3475 g Substanz verloren beim Trocknen bei 110—120° 0,0179 g.

Berechnet für $C_{19}H_{25}O_2N.HCl.H_2O$:	Gefunden:
H_2O 5,09	5,2%

0,1660 g bei 115° getrocknete Substanz gaben 0,0678 g AgCl.

Berechnet für $C_{20}H_{26}O_2N.Cl$:	Gefunden:
Cl 10,56	10,5%

Dehydroxy-dihydro-kodomethin-jodmethylat.

4,6 g Methinbase wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 3,5 g Jodmethyl versetzt, wobei ein in büschligen Nadeln krystallisierendes Jodmethylat entstand. Ausbeute quantitativ. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform; in Essigester löst es sich nicht. Es schmilzt bei 238°.

0,1858 g Substanz gaben 0,0987 g AgJ.

Berechnet für $C_{20}H_{28}O_2NJ$:	Gefunden:
J 28,76	28,7%

3-Methoxy-5-vinyl-hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthrylenoxyd-(4, 5).

Eine Lösung von 5 g Dehydroxy-dihydro-kodomethin-jodmethylat in 50 ccm heißem Wasser wurde durch allmähliches Zufügen von etwas mehr als der berechneten Menge frisch gefälltem Silberoxyd entjodet. Nach zwölfstündigem Stehen wurde vom entstandenen Jodsilber abfiltriert und das Filtrat der Destillation unterworfen. Als die übergehende Flüssigkeit anfing alkalisch zu werden, wurde die Destillation unter Anwendung eines Glycerinbades im Vakuum fortgesetzt. Bei weiterem Erhitzen im Vakuum begann der sirupartige Rückstand sich zu zersetzen. Der Kolbeninhalt wurde nun noch einige Zeit vorsichtig über freier Flamme erhitzt, wobei ein dickes Oel an die oberen Teile des Kolbens destillierte, welches beim Abkühlen krystallinisch erstarrte.

Das in der Vorlage kondensierte wässerige Destillat reagierte alkalisch und roch stark nach Trimethylamin. Auf Zusatz von Pikrinsäurelösung schied sich Trimethylaminpikrat in gelben Krystallen ab. Schmelzpunkt 216°.

Die im Destillierkolben verbliebene Krystallmasse löste sich größtenteils in Aether und krystallisierte daraus in Prismen. Nach dem nochmaligen Umkrystallisieren aus Aether lag der Schmelzpunkt bei 80°.

Die Substanz erwies sich als stickstofffrei. Sie löst sich in Aether, Aceton, Alkohol, Essigester und Chloroform; in Säuren und ätzenden Alkalien ist sie unlöslich. Formalin-Schwefelsäure wird durch sie blauviolett gefärbt, reine konzentrierte Schwefelsäure weinrot.

0,1463 g Substanz gaben 0,4321 g CO_2 und 0,0938 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{18}O_2$:	Gefunden:
C 80,28	80,6%
H 7,14	7,2%

3-Methoxy-5-aethyl-hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthrylenoxyd-(4, 5).

Zur Hydrierung der vorstehend beschriebenen Substanz wurden 0,37 g in 15 ccm Alkohol gelöst und mit palladinierter Tierkohle und Wasserstoff geschüttelt. Es wurden innerhalb 2½ Stunden 39 ccm Gas aufgenommen, was etwa einem Mol entspricht. Nach dem Abfiltrieren der Kohle und dem Einengen der Lösung auf dem Wasserbade, schied sich das Reduktionsprodukt in prismatischen Säulen aus. Diese lösen sich leicht in Alkohol und Aether und schmelzen bei 69°. Formalin-Schwefelsäure wird schön violett gefärbt.

Von einer Analyse wurde abgesehen, da die Zusammensetzung sich aus der Wasserstoffaufnahme ergab.

Dibromid des 3-Methoxy-5-vinyl-hexahydro-(5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthrylenoxyd-(4, 5).

Eine Lösung von 0,25 g (1 Mol) Substanz in Chloroform wurde tropfenweise mit einer 7,5%igen Lösung von Brom in Chloro-

form versetzt. 2,2 ccm, die 0,165 g (1 Mol) Brom entsprechen, wurden ohne Gasentwickelung entfärbt. Nach weiterem Zusatz blieb die Bromfarbe bestehen. Ein Mol des Ausgangsmaterials wurde mithin durch 1 Mol. Brom gesättigt, das allem Anschein nach an die Vinylbindung addiert wurde.

Der nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterbleibende Rückstand war ein zähes Oel, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Dehydroxy-tetrahydro-kodein: $C_{18}H_{25}O_2N$.

Die Substanz entsteht bei der Hydrierung des β-Chlorokodids mit Palladium und Wasserstoff in geringer Menge. Ihre Trennung von dem als Hauptprodukt sich bildenden, wasserstoffärmeren Dehydroxy-dihydro-kodein ist oben beschrieben worden.

Das gleiche Dehydroxy-tetrahydro-kodein entsteht auch bei der Reduktion des Dihydrokodeinon mit amalgamiertem Zink und Salzsäure nach der Methode von Clemmensen. Auch hier ist die Ausbeute unbefriedigend, wie oben dargelegt wurde.

Dehydroxy-tetrahydro-kodein aus β-Chlorokodid: Der Körper bildet kleine nadelförmige Krystalle. Sie lösen sich leicht in Säuren, nicht in ätzenden Alkalien; die Base besitzt also nicht Phenolcharakter. Ferner löst sich die Substanz leicht in heißem Alkohol, Essigester und Benzol, schwer in Aether. Mit Formalin-Schwefelsäure färbt sie sich zunächst gelb, darauf vorübergehend rotviolett, schließlich grünbraun. Mit reiner konzentrierter Schwefelsäure bleibt sie anfangs farblos; allmählich tritt ein zartes Hellblau auf.

Der Schmelzpunkt wird nach der Art des Erhitzens verschieden gefunden, da die Substanz ½ Mol Krystallwasser enthält. Im Kapillarröhrchen beginnt sie sich zwischen 115° und 120° zu verändern; bei weiterem, nicht zu langsamem Erhitzen schmilzt sie dann bei 144—145°. Erhitzt man die Substanz im Trockenschrank bis 90°, so tritt keine Veränderung ein, gegen 110° erfolgt allmähliches Zusammensintern zu einer harzartigen Masse. Diese liefert beim Umkrystallisieren aus Alkohol die Krystalle des Ausgangsmaterials.

1. 0,1550 g Substanz verloren bei 115° getrocknet 0,0051 g.
2. 0,1550 g Substanz verloren bei 115° getrocknet 0 0043 g.
3. 0,2684 g Substanz verloren bei 115° getrocknet 0.0081 g.

Berechnet für $C_{18}H_{25}O_2N.½H_2O$:	Gefunden: 1.	2.	3.
H_2O 3,04	3,3	2,8	3,0%

Es ist kaum möglich, durch Trocknen der Substanz bei 115° ein konstantes Gewicht zu erhalten. Etwa 3% Wasser werden sehr rasch abgegeben; weiterhin erfolgt andauernd eine sehr langsame Gewichtsabnahme, so daß mit einer Verflüchtigung des Körpers gerechnet werden kann. Im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure erleidet die krystallisierte Base keinen Gewichtsverlust.

Mit Rücksicht auf das eigenartige Verhalten beim Erhitzen wurde der Körper zur Analyse nur im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.

1. 0,1525 g Substanz vakuumtrocken gaben 0,4074 g CO_2 und 0,1195 g H_2O.
2. 0,1436 g Substanz vakuumtrocken gaben 0,3843 g CO_2 und 0,1137 g H_2O.

Berechnet für $C_{18}H_{25}O_2N.\frac{1}{2}H_2O$:	Gefunden: 1.	2.
C 72,93	72,9	73,0%
H 8,85	8.8	8,9%

Zur Bestimmung der spezifischen Drehung wurden 0.9049 g Substanz in Alkohol gelöst und auf 50 ccm aufgefüllt. Diese Lösung zeigte im 2.2-Dezimeterrohr bei 18° eine Linksdrehung von 1,47°. Daraus ergibt sich die spezifische Drehung zu $[\alpha]_D = -36{,}92°$.

Dehydroxy-tetrahydro-kodein aus Dihydrokodeinon: Von der Substanz standen im ganzen nur 0,4 g zur Verfügung: Krystallform, Löslichkeit, Farbreaktionen und Verhalten beim Schmelzen waren ganz dieselben wie bei dem aus β Chlorokodid erhaltenen Produkt. Eine Mischung beider Substanzen verhielt sich beim Schmelzen nicht anders als die Einzelbestandteile.

Aus diesem Vergleich und der Analyse der Jodmethylate dürfte sich die Identität der beiden Körper ergeben.

Jodmethylat des Dehydroxy-tetrahydro-kodein: $C_{19}H_{28}O_2NJ$.

Substanz aus β-Chlorokodid: Zu einer Lösung von 0,35 g Substanz in 8 ccm Alkohol wurde Jodmethyl im Ueberschuß hinzugefügt. Als nach eintägigem Stehen die Lösung unverändert geblieben war, wurde dieselbe eingeengt. Beim Erkalten schied sich nunmehr das Jodmethylat in feinen Nadeln aus. Es beginnt sich bei 240° dunkel zu färben und schmilzt bei 256°. Die Krystalle lösen sich in Alkohol, Aceton, Chloroform und Eisessig; in Essigester sind sie unlöslich.

Analyse: Die Substanz war bei 115° getrocknet.
1. 0,1479 g gaben 0,2900 g CO_2 und 0,0866 g H_2O.
2. 0,1756 g gaben 0,3402 g CO_2 und 0,0798 g H_2O.
3. 0,1196 g gaben 0,0654 g AgJ.

Berechnet für $C_{19}H_{28}O_2NJ$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C 53,14	53,5	52,9%	—
H 6,57	6,6	6,2%	—
J 29,57	—	—	29,6%

Substanz aus Dihydro-kodeinon: 0,3 g Substanz wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 0,2 g Jodmethyl versetzt. Das gutkrystallisierende Jodmethylat, das nahezu quantitativ gewonnen wurde, begann sich ebenfalls bei 240° dunkel zu färben und schmolz bei 256°.

0,1090 g Substanz gaben 0,0586 g AgJ.

Berechnet für $C_{18}H_{25}O_2N.CH_3J$:	Gefunden:
J 29,57	29,1%

Versuch zur Acetylierung des Dehydroxy-tetrahydro-kodein.

Es wurden zwei Versuche mit der Substanz aus β-Chlorokodid angestellt, die beide zu keinem positiven Ergebnis führten.

Eine Lösung von 0,3 g Substanz in 2,5 ccm Essigsäureanhydrid wurde nach dem Erkalten mit einer Spur konzentrierter Schwefelsäure versetzt und drei Stunden lang stehen gelassen. Danach wurde die saure Lösung mit 20 ccm Wasser verdünnt und unter Kühlung mit 50%iger Kalilauge übersättigt, wobei krystallinische Flocken ausfielen, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Ausgangsmaterial erwiesen.

Bei einem erneuten Versuche wurden 0,5 g Substanz, 0,5 g geschmolzenes Natriumacetat und 3,5 ccm frisch destilliertes Essigsäureanhydrid eine halbe Stunde am Rückflußkühler über freier Flamme gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde darauf in 30 ccm Wasser gegossen und unter Eiskühlung mit 8,5 ccm 50%iger Kalilauge versetzt; der entstehende Niederschlag wurde nach einiger Zeit fest. Er wurde mit 40 ccm Aether aufgenommen. Nach Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein Oel, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Um zu untersuchen, ob tatsächlich Acetylierung eingetreten war, wurde das Oel mit alkoholischer Kalilauge eine Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt, wobei die Flüssigkeit sich tief dunkelrot färbte. Nach dem Verdampfen des Alkohols wurde der mit Wasser aufgenommene Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aether konnte eine sehr geringe Menge krystallisierender Substanz gewonnen werden, die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Dehydroxy-tetrahydro-kodein identifiziert wurde. Es ließ sich nicht entscheiden, ob die wiedergewonnene Substanz überhaupt in Reaktion getreten war. Vermutlich wird die Hauptmenge durch heißes Essigsäureanhydrid weitgehend verändert.

Versuch zur Benzoylierung des Dehydroxy-tetrahydro-kodein aus β-Chlorokodid.

Versuche, die Substanz mit Natronlauge und Benzoylchlorid (nach Schotten-Baumann) oder mit Pyridin und Benzoylchlorid zu benzoylieren, haben zu keinem Ergebnis geführt. Eine glatte Benzoylierung findet jedenfalls nicht statt. Kleine Mengen des Materials werden anscheinend verändert, aber die Hauptmenge konnte in mehr oder minder reinem Zustande zurückgewonnen werden.

Aus den pharmazeutischen Abteilungen der chemischen Universitätslaboratorien in Gießen und Göttingen.

Ueber den Gerbstoff der Eichenrinde.

Von K. Feist und Dr. Richard Schön[1]).

(Eingegangen den 12. X. 1920.)

Im Gegensatz zu dem ziemlich beständigen Tannin (-Gemisch), dessen Reingewinnung keine Schwierigkeiten macht, da es sich beim Verdunsten der Galläpfelauszüge kaum verändert, ist der Gerbstoff der Eichenrinde recht unbeständig. Schon beim Eindunsten seiner Lösungen entstehen neue Verbindungen, die an sich in Wasser nicht löslich sind, aber durch den Gerbstoff in Lösung gehalten werden. Diese Stoffe werden von den zahlreichen früheren Bearbeitern als Anhydride und von manchen als Phlobaphene bezeichnet, mitunter auch als Oxydationsprodukte des Gerbstoffes angesehen. Alle früheren Versuche, einen „reinen" Gerbstoff herzustellen, scheiterten an diesen Eigenschaften.

Durch die Literatur des Tannins zieht sich immerfort die Frage: Enthält das Tannin Glucose oder ist es glucosefrei? Sie verschwand für einige Zeit, als H. Schiff eine Digallussäure synthetisch hergestellt hatte, die Tannineigenschaften besaß und mit Tannin zunächst für identisch gehalten wurde. Die Frage tauchte aber neu auf, als die optische Aktivität des Tannins erkannt worden war. Ebenso ist auch der Eichenrindengerbstoff wiederholt für ein Glucosid gehalten worden, und es hätte nahe gelegen, auch diesen auf sein optisches Verhalten hin zu prüfen. Der Versuch ist anscheinend nicht gemacht worden; er wäre aber auch nicht gelungen, da die Lösungen infolge der Veränderlichkeit des Gerbstoffes stets so lichtundurchlässig sind, daß eine Beobachtung unmöglich ist.

Durch Verwendung des beim Tannin mit Vorteil angewandten Extraktionsverfahrens[2]) ließ sich der Gerbstoff in reinerer Form gewinnen. Es ließ sich nachweisen, daß der Eichenrindengerbstoff entgegen früheren Angaben[3]) frei von Methoxyl ist und die hierbei abgetrennte, methoxylhaltige Verbindung keine Gerbstoffeigenschaften besitzt. Die Beobachtung des optischen Verhaltens wurde aber erst nach Ueberführung des Gerbstoffs in sein Methylderivat

[1]) Aus der Dissertation des Herrn Richard Schön, Gießen, 1920.

[2]) K. Feist und H. Haun, Arch. d. Pharm. 251, 468 (1913).

[3]) C. Etti, Wiener Monatshefte für Chemie 4, 512 (1883); Jahresbericht der Chemie 1883, 1228 und Ber. 16, 2304 (1883).

(mit Hilfe von Diazomethan) möglich. Hierdurch wurde der unbeständige Gerbstoff in eine analysierbare, beständige Form gebracht, mit der sich weiter arbeiten läßt. Es zeigte sich nun, daß dieses Methylderivat linksdrehend ist. Als ungefährer Wert einer 0,5%igen Lösung in gleichen Teilen Aceton und Alkohol wurde $[\alpha]_D^{15} = -43^0$ gefunden.

Die Molekulargröße wurde nach verschiedenen Methoden bestimmt und als recht hoch erkannt. Die Mittelwerte des Methylderivates bewegen sich um 1800 herum.

In den türkischen Galläpfeln wurde neben dem hochmolekularen amorphen Tannin auch eine krystallisierte, einfacher konstituierte Verbindung, die Glucogallussäure, aufgefunden, die als das Primärerzeugnis der Pflanze, aus dem Tannin gebildet wird, angesehen wurde. Eine entsprechende Verbindung konnte aus der Rinde der Eiche nicht erhalten werden. Man muß also hier auf die Werkstatt der Pflanze, auf die Blätter der Eiche, zurückgreifen, wozu die Vorbereitungen getroffen sind.

Eine einfacher konstituierte Verbindung, welche die gleichen Spaltungsprodukte liefert wie der Eichenrindengerbstoff: Phloroglucin, Protocatechusäure und Brenzcatechin, ist das Catechin. Dieses wurde zum Vergleich aus einer Catechuprobe hergestellt. Es entsprach den Angaben von R. Clauser[1]), erwies sich aber als optisch aktiv und zwar als linksdrehend, ebenso wie der Eichenrindengerbstoff. Die Aktivität des Catechins ist bisher nicht beobachtet worden. Da es aber Catechine verschiedenen Ursprungs gibt, sollen auch andere, sobald das Material wieder zugänglich ist, geprüft werden.

Von der Angabe weiterer Einzelheiten wird zunächst abgesehen, bis die Untersuchung weiter fortgeschritten ist, wobei der Eichenrindengerbstoff mit dem des Eichenholzes verglichen wird. Die Zusammensetzung beider soll nach den Literaturangaben[2]) verschieden sein.

---

[1]) R. Clauser, Ber. 36, 101 (1903).

[2]) C. Böttinger, Ann. d. Chemie 240, 330 (1887). C. Etti, Wiener Monatshefte für Chemie 1887, 2300.

Verzeichnis

über Band 258 des Archivs der Pharmazie (Jahrgang 1920).

I. Autorenverzeichnis.

A.

Anneler, E., Ueber eine neue Methode zur Bestimmung der Gesamt-Nebenalkaloide, sowie des Narkotins und Papaverins in Opiumpräparaten vom Typus des Pantopons 130.

Authenrieth, W., Ueber den Nachweis des Methylalkohols als para-Brombenzoesäuremethylester 1.

Derselbe, Ueber Ameisensäureausscheidung beim Menschen nach Einnahme von Methylalkohol, Hexamethylentetramin, ameisensaurem und milchsaurem Natrium, sowie von Traubenzucker 15.

B.

Bauer, K. H., und Hedinger, K. Th., Ueber Chelerythrin 167.

Bönicke, K., s. Troeger, J. 250.

E.

Eberhard, A., Ueber die Synthese des inaktiven Ephedrins, bez. Pseudoephedrins 97.

Emmanuel, E., und Papavasilion, M., Pharmakochemische und drogognostische Untersuchung von Plantago coronopus L. 142.

F.

Feist, K., Ueber den Gerbstoff der Eichenrinde 317.

G.

Gadamer, J., Zur Kenntnis der Chelidoniumalkaloide 148.

Derselbe, Quantitative Bestimmung der Dioxymethylengruppe in Alkaloiden 164.

Derselbe, Ueber die Kantharolsäure 171.

H.

Hedinger, K. Th., s. Bauer, K. H. 167.

Heiduschka, A., Ueber Morphinbestimmung 91.

Herzig, J., und Ortony, H., Ueber die vollkommen methylierte Chinasäure 91.

Dieselben, Quercit 96.

Horrmann, P., Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins 200.

J.

Joachimoglu, G., Ueber den Wirkungswert von Digitalisblättern der ein- und zweijährigen Pflanze 33.

K.

Kunz-Krause, H., Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe der Cascarillrinden, insbesondere der Mineralbestandteile und über die durch das Kaliumchlorid bedingte krystallinische Veränderung des Extractum Cascarillae 183.

L.

Lehmann, F., Zur Gehaltsbestimmung von Chinapräparaten 85.

Löwenheim, H., s. Mannich, C. 295.

M.

Mannich, C., und Löwenheim, H., Ueber zwei neue Reduktionsprodukte des Kodeins 295.

O.

Ortony, H., s. Herzig, J. 91, 96.

P.

Papavasilion, M., s. Emmanuel, E. 142.

Prillwitz, H., s. Horrmann, P. 200.

R.

Rippel, Ueber den Einfluß der Reaktion auf die Haltbarkeit von Kokainlösungen 287.

S.

Scheibler, H., Ueber die Isolierung der wirksamen Schwefelkörper aus Ichthyol-Rohöl und der verwandten bituminösen Teeröle 70.
Schmidt, E., Ueber das Pseudo-Thiohydantoin 226.
Schön, R., s. Feist, K. 317.
Solereder, H., Zur Struktur der Leguminosenschalen, insbesondere über das Vorkommen von Kieselkörpern in ihnen 138.
Stransky, E., Ueber das Vorkommen der Chelidonsäure 56.

T.

Tiebe, E., s. Troeger, J. 277.
Troeger, J., und Bönicke, K., Beiträge zur Erforschung der Angosturaalkaloide 250.
Derselbe und Tiebe, E., Versuche zum Ausbau einer volumetrischen Methoxylbestimmung 277.

II. Sachverzeichnis.

A.

Allokryptopin 148; — Versuche zur Synthese 154; — Isoallokryptopin 156; — Reduktion 159; — Iso-Dihydro-Allokryptopin 159.
Ameisensäure, Ausscheidung beim Menschen 15; — Bestimmung im Harn 19; — — nach Einnahme von Methylalkohol 24; — — von ameisensaurem Natrium 26; — — von Hexamethylentetramin 27; — — von milchsaurem Natrium 28; — — von Traubenzucker 29.
Angosturaalkaloide 250; — Galipin 257; — Isogalipin 268; — Galipidin 274.

B.

Brombenzoesäuremethylester zum Nachweis des Methylalkohols 1; — Eigenschaften 6.

C.

Cascarillextrakt, Chlorgehalt 198.
Cascarillrinde, Inhaltsstoffe 183; — Wassergehalt 189; — Extraktgehalt 189; — Aschengehalt 192; — Chlorbestimmungen 194.
Cascarilltinktur 193.
Chelerythrin 167; — Salze 168; — Beziehungen zum α-Homochelidonin 160.
Chelidoniumalkaloide 148; — Allokryptopin 148; — Versuche zur Synthese 154; — α-Homochelidonin 160; — Chelerythrin 160.
Chelidonium majus, Chelidonsäuregehalt 59.
Chelidonsäure, Vorkommen 56; — quantitative Bestimmung 65; — Darstellung 66; — physiologische Versuche 68.
Chinapräparate, Gehaltsbestimmung 85; — Chinarinde 85; — Chinaextrakte 88; — Chinatinktur 90.
Chinasäure, vollkommen methylierte 91.
Convallaria majalis, Chelidonsäuregehalt 58.
Coronopsäure 146.

D.

Digitalisblätter, Wirkungswert der ein- und zweijährigen Pflanze 33.
Dihydroberberinmethosulfat 157.
Dimethyl-Diphenylpyrazin 108.

Dimethyl-Isotetrahydroberberin 160.
Dioxymethylengruppe, Bestimmung 164.

E

Eichenrinde, Gerbstoff 317.
Ephedrin, inaktives; Synthese 97; — Methylierung von Amidopropiophenon und Amidoäthylphenylcarbinol durch Dimethylsulfat 102; — Amidoäthylphenylketon und Jodmethyl107; — Methylierung durch Formaldehyd 111; — Synthese aus Brompropiophenon und Methylamin 114; — Methylamido-Aethylphenylcarbinol 115; — Umlagerungsversuche 121.

F.

Formaldehydlösung, Nachweis von Methylalkohol 9.

G.

Galipidin, Identität mit Galipin 274.
Galipin 257; — Bromhydrat 257; — Jodhydrat 258; — Jodmethylat 259; — Nitrogalipin 260; — Entmethylierung 263; — Phenol 263; — Isomerisierung 267; — Isogalipin 268; — Isonitrosogalipin 272; — Indentität mit Galipidin 274.
Guanidin aus Pseudo-Thiohydantoin 236.

H.

Harn, Ameisensäuregehalt 22. —, Nachweis von Methylalkohol 12.
Harnstoff aus Pseudo-Thiohydantoin 240.
Hexamethylentetramin, Einfluß auf den Ameisensäuregehalt des Harns 27.
Homochelidonin, α-, Beziehungen zum Chelerythrin 160.

I.

Ichthyol-Rohöl, wirksame Schwefelkörper 70; — Thiophenkörper 77.
Iso-Allokryptopinchlorid156.
Iso-Dihydro-Allokryptopinchlorid 159.

K.

Kantharolsäure 171; — Aetherschwefelsäure 176; — — Verseifung 177; — Brucinsalz 179.
Kieselkörper in Leguminosenschalen 138.
Kodein, neueReduktionsprodukte 295; — Versuche mit Dihydrokodein 297; — Versuche mit Kodeinon 298; — Versuche mit Chlorokodid 300; — Dihydrokodein 304; — Dihydrokodeinon 307; — Dehydro-dihydrokodein 311; — Dihydroxy-dihydro-Kodomethin 322; — Dihydro-tetrahydro-Kodein 314.
Kokainlösungen, Einfluß der Reaktion auf die Haltbarkeit 287.

L.

Leguminosenschalen, Kieselkörper 138.

M.

Methoxylbestimmung, volumetrische 277.
Methylalkohol, Nachweis 1; — Versuche mit reinem Methylalkohol 7; — Versuche mit Gemischen von Methyl- und Aethylalkohol 8; — in Formaldehydlösung 9; — in Leichenteilen 10; — quantitative Bestimmung 10; — im Harn 12. —, Ameisensäuregehalt des Harns 24.
Methylthiohydantoin-ε, Oxim 233.
Milchsaures Natrium, Einfluß auf den Ameisensäuregehalt des Harns 28.
Morphin, Trennung von den Nebenalkaloiden 131.
Morphinbestimmung 91.

N.

Narkotin, Bestimmung im Pantopon 130.
Nebenalkaloide, Bestimmung im Opium und Pantopon 130.

O.

Opiumpräparate, Alkaloidbestimmung 130.

P.

Pantopon, Alkaloidbestimmung 136.

Papaverin, Bestimmung im Pantopon 136.
Pikrotoxin, Abbau mit Ozon 200; — Pikrotoxinin-Ozonid 210; — α-Pikrotoxinon 212; — β-Pikrotoxinon 214; — Pikrotoxininondikarbonsäure 218; — Pikrotoxinonsäure 221; — Pikrotoxininon 221.
Plantaginsäure 146.
Plantago coronopus, Untersuchung 142; — Morphologie 143; — Chemie 145.
Protopinbasen, Zehnerring 152.
Pseudoephedrin, inaktives; Synthese 97.
Pseudo-Thiohydantoin 226; — Golddoppelsalz 229; — Bleisalz 230; — Verhalten gegen Nitroprussidnatrium 231; — Oxim 233; — Verhalten gegen Quecksilberoxyd 234; — Verhalten gegen Quecksilberchlorid 239; — Verhalten des Pseudothiohydantoinsilbers 241; — Verhalten gegen Baryumpermanganat 245.

Q.

Quercit 96.

S.

Sabadilla offic., Chelidonsäuregehalt 58.

T.

Teeröle, bituminöse; — wirksame Schwefelkörper 70.
Thiohydantoin s. Pseudo-Thiohydantoin 226.
Thiophenderivate aus Ichthyol-Rohöl 77.
Traubenzucker, Einfluß auf den Ameisensäuregehalt des Harns 29.

V.

Veratrum album, Chelidonsäuregehalt 58.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C.

Einbanddecken

zum Archiv der Pharmazie

von 1891 bis jetzt, in guter Ausführung,
Kaliko-Bezug mit vorgedrucktem Titel
und Rückentitel in Goldschrift.

Preis pro Stück 5,— M., mit Jahreszahl 7.— M.,
Porto 40 Pfennig.

Zu beziehen vom

Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW 87.

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert Wimmer,**
Apothekenbesitzer in **Kraiburg a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis **5,— Mark** und **40 Pf.** Porto

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein
BERLIN NW 87.

Bestellen Sie sofort bei Ihrem Postamt den 18. Jahrgang (1921) der

Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie

dessen Heft 1 demnächst erscheinen wird.

Sie bietet übersichtliche und zuverlässige Mitteilungen aus denjenigen wissenschaftlichen und technischen Gebieten, welche die pharmazeutische Praxis unmittelbar berühren. Sie berücksichtigt unter Ausschluß rein wissenschaftlicher und fachpolitischer Abhandlungen in erster Linie die neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, Vorschriften für Defektur und Rezeptur, bringt therapeutische Mitteilungen, neue Apparate, Geräte und dergleichen mit Abbildungen.

Die Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie ist daher zu einem ständigen Berater des Apothekers geworden, der sie als Nachschlagewerk für die Praxis und für seine sowie des Arztes Information über Neuerscheinungen von Arzneimitteln heute kaum noch entbehren kann. Da zudem ihr handliches Format die Aufbewahrung erleichtert, wird sie fast täglich, auch die älteren Jahrgänge, benutzt, und immer wieder zur Hand genommen.

Postabonnement: Preis 25 M. einschließl. Bestellgeld, unter Kreuzband 27 M.,
Preis für das Ausland 7 Dollars.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

Berlin NW 87.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 259.

BERLIN.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

1921.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 259. Heft 1.

BERLIN.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

1921.

Ausgegeben den 12. März 1921.

INHALT.

Seite

F. Reinitzer, Untersuchungen über Siambenzoë (Siaresinolsäure) . 1

P. Horrmann und **M. Hagedorn,** Ueber den Abbau der *a*-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ zu der Säure $C_{13}H_{14}O_4$ 7

H. Kunz-Krause, Ueber die Ursache und Zusammensetzung der im Senföl (Isosulfocyanallyl) entstehenden unlöslichen Ausscheidungen 16

H. Boruttau und **H. Cappenberg,** Beiträge zur Kenntnis der wirksamen Bestandteile des Hirtentäschelkrautes (Herba Capsellae Bursae Pastoris) 33

K. H. Bauer und **F. Schoder.** Ueber das 4,7-Dioxycumarin 53

F. Reinitzer, Untersuchungen über Siambenzoë (Eigenschaften und Zusammensetzung des Lubanolbenzoats) 60

P. Horrmann und **W. Behschnidt,** Ueber das Verhalten der Brompikrotoxinine gegen konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren . 69

Eingegangene Beiträge.

P. Horrmann und **W. Behschnidt.** Brompikrotoxinine.

Y. Funcke. Ueber das Melen.

Ph. Sabalitschka. Ueber das Rhizom von Phragmites communis, insbesondere über seinen Zuckergehalt.

(Geschlossen den 5. III. 1921.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie“ wird im laufenden Jahre in vier Heften erscheinen.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL
GARDEN

Untersuchungen über Siambenzoë.

Von Friedrich Reinitzer.

(Eingegangen den 20. X. 1920.)

II. Siaresinolsäure.

Wie ich in meiner ersten Mitteilung angegeben habe[1]), war ich bei Untersuchung der Siambenzoë zunächst bemüht, die einzelnen Mandeln durch Lösungsmittel von ihrer rötlichgelben Kruste zu befreien. Ich benutzte dazu unter anderem auch Essigsäure von 60—70%. Die so erhaltene Essigsäurelösung der Harzkruste blieb mehrere Wochen teils in einem lose bedeckten Becherglase, teils in einer verschlossenen Glasflasche stehen. In beiden Gefäßen schieden sich feine, nadelförmige, lichtgefärbte Krystalle als lockere hohe Schichte ab. Sie wurden abfiltriert, mit 70%iger Essigsäure und dann mit Wasser gewaschen, wobei sie fast farblos wurden, und dann in Alkohol gelöst, mit Wasser bis zu beginnender Trübung versetzt und zum Krystallisieren aufgestellt. Es wurden so schöne, reinweiße Krystalle erhalten, die bei ungefähr 248° C. schmolzen. Es wurde dann festgestellt, daß dieselben Krystalle in der gleichen Art auch aus den, von der gelben Kruste befreiten, reinweißen Mandeln gewonnen werden können. Beobachtet man den Lösungsvorgang in Essigsäure an einem Harzsplitter unter dem Mikroskop, so sieht man, daß zuerst die Grundmasse, welche die einzelnen Krystalle der Benzoë verkittet, gelöst wird, und erst später die Krystalle angegriffen werden und in Lösung gehen. Man hat also den Eindruck, daß aus der Essigsäurelösung des Harzes eine Substanz herauskrystallisiert, welche schon ursprünglich in Krystallen darin enthalten war. Es konnte sich zunächst um das von Lüdy gefundene Benzoresinol handeln, dessen Schmelzpunkt er mit 272 bis 274° C. angibt, und das nach ihm in der Benzoë als Benzoat vorkommen soll. Bei einem Verseifungsversuch konnte jedoch aus dem neuen Körper keine Benzoësäure abgespalten werden. Er muß also im Harz entweder im freien Zustande vorkommen oder aus seinem Benzoat durch Essigsäure abgespalten werden. Diese Frage wurde dadurch entschieden, daß es gelang, den gleichen Körper auch bei einer Behandlung des Harzes mit ganz neutralen Lösungsmitteln, die keine Spaltungen bewirken können, im freien Zustande krystallisiert zu erhalten, wogegen sein Benzoat niemals zu finden war. Er wurde zunächst als schwerer Krystallsand in den Mutterlaugen von der Darstellung des Lubanolbenzoats mit Aether und Petroläther erhalten, wie ich dies in meiner ersten

[1]) Dieses Archiv 252 (1914), S. 346.

Mitteilung[1]) beschrieben habe. Aus diesen Mutterlaugen erhielt ich ihn aber auch noch auf eine andere Art. Aus ihnen schied sich oft schließlich neben den Krystallen von Lubanolbenzoat eine zähe amorphe Masse ab, die sehr schwierig von den Krystallen zu trennen war. Zu ihrer Trennung wurde eine sehr große Zahl von Lösungsmitteln versucht. Am brauchbarsten erwies sich noch frisch über Aetzkalk destilliertes, niederösterreichisches Terpentinöl, das die Krystalle ungelöst läst, dagegen einen Teil der amorphen Grundmasse löst und einen anderen Teil mechanisch abschwemmt. Aus diesem letzteren konnten durch Abfiltrieren und Behandeln mit Aether schöne Krystalle erhalten werden, die ungefähr bei 260° schmolzen und die gleichen Eigenschaften zeigten wie die aus der Essigsäurelösung durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhaltenen.

Der auf diese drei verschiedenen Arten gewonnene Körper zeigt große Aehnlichkeit mit dem Benzoresinol Lüdy's, stimmt aber mit ihm nicht vollkommen überein. Ich gab ihm daher zunächst den Namen Siaresinol. Bei näherer Untersuchung ergab sich jedoch später, daß dieser Körper überhaupt kein Harzalkohol ist, sondern deutlich die Natur einer Säure hat und die Polarisationsebene des Lichtes nach rechts dreht. Ich nenne ihn daher jetzt d-Siaresinolsäure.

Im Laufe der Untersuchung des Harzes kam ich schließlich noch auf eine vierte Art der Darstellung der d-Siaresinolsäure. Aus später zu erörternden Gründen versuchte ich das gesamte Harz nach dem Baumann'schen Verfahren zu benzoylieren und löste zu diesem Behufe 50 g Benzoëharz in der Wärme in Natronlauge von etwa 4—5% auf. Hierbei blieb ein weißer, flockig-käsiger Körper ungelöst, der sich leicht filtrieren und mit kaltem Wasser waschen ließ. Er wurde in halbtrockenem Zustande in heißem Alkohol gelöst und krystallisierte aus dieser Lösung beim Abkühlen reichlich in feinen langen Nadeln. Dieser Körper erwies sich bei näherer Untersuchung als das Natriumsalz der d-Siaresinolsäure. Durch seine Schwerlöslichkeit in Wasser und die leichte Krystallisierbarkeit aus heißer alkoholischer Lösung ist es für die rasche Gewinnung der d-Siaresinolsäure am geeignetsten. Man erhält auf diesem Wege aus 100 Teilen des Harzes etwa 5 Teile des Natriumsalzes. Da das Salz in der wässerig-alkalischen Flüssigkeit etwas löslich ist, dürfte der Gesamtgehalt des Harzes an d-Siaresinolsäure etwas höher zu veranschlagen sein, also auf etwa 6%. Die eingangs erwähnte Tatsache, daß diese Säure mittels 70%iger Essigsäure sowohl aus der amorphen Kruste als auch aus dem krystallinischen Kern erhalten worden ist beweist, daß sie sich im Harz gleichmäßig verteilt vorfindet, da man aus beiden Teilen ungefähr die gleiche Ausbeute erhält. Die genauere chemische Untersuchung dieses Körpers überließ ich den Herren Dr. Alois Zinke und Dr. Hans Lieb an der hiesigen Universität, die ihre sehr wertvollen Ergebnisse, die sie unter vielfacher Mitbenutzung meiner eigenen Beobachtungen erhielten, bereits ver-

[1]) a. a. O. S. 348.

öffentlicht haben[1]). Die folgende Beschreibung der Eigenschaften der d-Siaresinolsäure und ihrer Abkömmlinge stützt sich daher zu einem guten Teil auf diese Untersuchungen, enthält jedoch auch viele eigene, bisher noch nicht veröffentlichte Angaben.

Die Säure ist nach der Formel $C_{30}H_{46}O_4$ zusammengesetzt, ist einbasisch und rechtsdrehend. Ich fand in äthylalkoholischer Lösung

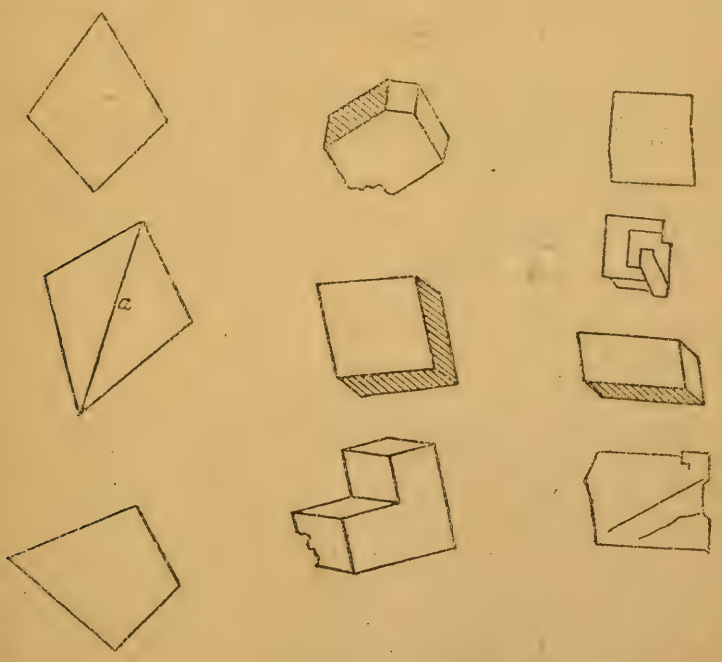
$$[\alpha]_D^{25,6^0} = + 37{,}793$$

Alkohol von 96%, c = 1,495, l = 2, α = + 1,13.

Zinke und Lieb fanden in methylalkoholischer Lösung

$$[\alpha]_D^{22^0} = + 27{,}31.$$

Die Krystalle, welche sich als schwerer Krystallsand aus den Mutterlaugen von der Darstellung des Lubanolbenzoats mit Aether und Petroläther abschieden, hatten die nachstehend dargestellten Formen:



Im polarisierten Licht trat in ihnen die Trennungslinie a auf, die sie in zwei Hälften zerlegt, die sich beim Drehen verschieden und ungleich färben. Sie schmolzen bei 260°. Zinke und Lieb fanden 260—270° und bei einer mehrmals aus Aether und Methylalkohol umkrystallisierten Substanz 274—275°. Ich erhielt sehr

[1]) A. Zinke und H. Lieb, Zur Kenntnis von Harzbestandteilen, 1. Mitteilung: Ueber das Siaresinol aus Siambenzoëharz, Monatshefte für Chemie, 38. Band, 1917. — 3. Mitteilung: Weitere Untersuchungen über das Siaresinol aus Siambenzoëharz, ebenda 39. Band, 1918.

schöne Krystalle aus einer mit etwas Wasser versetzten alkoholischen Lösung sowie aus der mit Petroläther versetzten Aetherlösung. Aus 70%iger Essigsäure und Eisessig krystallisiert der Körper sehr leicht und schön in langen nadelförmigen, rhombischen Krystallen, die jedoch eine eigentümliche Essigsäureadditionsverbindung sind, aus der die Essigsäure erst bei 160—170° im Vakuum entweicht. Erhitzt man diese Verbindung im Schmelzpunktröhrchen, so werden die Krystalle bei 174° plötzlich trüb und undurchsichtig. Unter dem Mikroskop erkennt man, daß jeder einzelne Krystall in ein Haufwerk feiner nadelförmiger Kryställchen zerfallen und vielfach zerklüftet ist. Daß sich wirklich zahlreiche Spalten gebildet haben, erkennt man leicht daran, daß beim Auflösen der Krystalle in Chloralhydrat zahlreiche Luftblasen aus ihnen austreten. Offenbar gibt der Körper bei 174° seine Essigsäure ab und verwandelt sich in Siaresinolsäure. Zinke und Lieb fanden diese Verbindung nach der Formel $C_{30}H_{48}O_4 . C_2H_4O_2$ zusammengesetzt. Auf meine Bitte hatte seinerzeit Prof. Dr. Fr. Becke in Wien die Freundlichkeit, die Krystalle zu untersuchen und mir ihre wichtigsten Merkmale mitzuteilen, wofür ich ihm meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Er machte folgende Angaben:

„Krystallsystem rhombisch mit sphenoidischer Hemiëdrie. Tafelförmig nach (100), gestreckt nach der Vertikalachse, seitlich begrenzt von (110), am Kopf von einem Sphenoid. Optisch: gerade Auslöschung, Ebene der optischen Achsen parallel (001), senkrecht auf (100), Mittellinie γ. $2E$[1]) $= 72°$, sehr starke Dispersion. $\rho < \upsilon$[2]): demzufolge sind die Polarisationsfarben der auf (100) aufliegenden Krystalle deutlich übernormal. Doppelbrechung von mäßiger Stärke."

Ich fand ihren Schmelzpunkt mit 279°. Zinke und Lieb geben 280—281,5° an.

Die krystallisierte d-Siaresinolsäure löst sich in kalter Essigsäure und Eisessig sowie in kaltem und siedendem Alkohol leicht auf. Auch in gesättigter wässeriger Natriumsalicylatlösung löst sie sich ziemlich leicht. Ziemlich schwierig ist sie in Aether, Aceton, Chloroform, Benzol und Xylol löslich. Sehr schwer und langsam löst sie sich in Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff unter langsamem Anquellen. Petroläther löst nur Spuren. Heiße Natronlauge verwandelt sie in das unlösliche Natronsalz. Heiße Kalilauge und Ammoniak lösen langsam und schwierig. Eine Mischung von Alkohol und Kalilauge löst leicht.

Durch Eisenchlorid wird die alkoholische Lösung im Gegensatz zum ursprünglichen Harz und zum Lubanolbenzoat nicht verändert. Konzentrierte Schwefelsäure löst anfangs gelb, später kirschrot mit gelber Fluoreszenz. Eine Auflösung in Alkohol oder Essigsäure wird durch Schwefelsäure sofort kirschrot. Bei der Salkowskischen Cholesterinreaktion färbt sich die Schwefelsäure weingelb

---

[1]) 2 E ist der scheinbare Winkel der optischen Achsen in Luft gemessen.

[2]) ρ für rotes, υ für blaues Licht.

und nach mehreren Stunden licht blutrot, wobei das Chloroform farblos bleibt. Die Liebermann'sche Cholesterinreaktion gibt bei vorsichtigem Unterschichten im Essigsäureanhydrid eine blutrote, in der Schwefelsäure eine kirschrote Färbung. Beim Vermischen entsteht Rotbraun, schmutziges Olivgrün und schließlich schmutziges Braun. Führt man diese Reaktion mit Salzsäure aus, so treten keine Färbungen auf. In einer 85%igen wässerigen Lösung von Chloralhydrat löst sich die Harzsäure bei längerem Kochen langsam mit schön blaßvioletter Farbe auf.

Beim Versuch, in der d-Siaresinolsäure nach dem Verfahren von Zeisel die Methoxylgruppe zu bestimmen, zeigte sich, daß sie keine enthält.

Da sich das ursprüngliche Benzoëharz beim Stehen in der Wärme anfangs gelb, dann orangerot und braunrot färbt, war es lehrreich, zu erfahren, ob sich auch die d-Siaresinolsäure so verhält. Sie wurde in Alkohol gelöst, in einer Porzellanschale eingedunstet und der reinweiße Rückstand in einem Wärmschrank bei 50° durch 28 Tage stehen gelassen. Hierbei blieb der Rückstand vollkommen unverändert rein weiß. Die Harzsäure ist also an der Sauerstoffempfindlichkeit des Harzes nicht beteiligt.

Das in Wasser sehr schwer lösliche Natriumsalz der d-Siaresinolsäure ist in heißem Alkohol ziemlich leicht löslich und krystallisiert aus dieser Lösung beim Abkühlen in langen, dünnen, farblosen Nadeln heraus. Versetzt man eine ätherische Lösung von d-Siaresinolsäure tropfenweise mit einer etwa 6%igen Natronlauge, so scheiden sich rasch unter dem Aether weiße käsige Massen ab, die sich unter dem Mikroskop als ein Haufwerk von feinen Nadeln erweisen. Man kann so die gesamte im Aether gelöste Siaresinolsäure in das Natriumsalz verwandeln. Der Aether enthält nur Spuren des Salzes gelöst. In mäßig starker wässeriger Natronlauge ist das Natriumsalz etwas löslich, fällt jedoch beim Einengen am Wasserbade wieder heraus. Wäscht man daher das in alkalischer Flüssigkeit entstandene Salz am Filter mit Wasser aus, so geht ein Teil davon ins Filtrat, fällt aber beim Einengen dieses wieder heraus. Durch Wasser wird das Salz schon in der Kälte unter Abgabe von freiem Alkali zerlegt. Es kommt daher vor, daß das am Filter mit Wasser gewaschene Salz beim nachträglichen Auflösen in heißem Alkohol einen kleinen ungelösten Rückstand hinterläßt, der aus freier Siaresinolsäure besteht. In gesättigter wässeriger Chloralhydratlösung löst sich das Salz mit schön blaßvioletter Farbe. Zinke und Lieb fanden für das Salz einen Schmelzpunkt von 335—336°. Ihre Analysen stimmen sehr gut auf die Formel $C_{30}H_{47}O_4Na + 8\,H_2O$. Das Krystallwasser wird bei 110—120° vollständig abgegeben. Als Drehungsvermögen in äthylalkoholischer Lösung geben sie an $[\alpha]_D^{21^0} = +34{,}97^0$.

Das Kaliumsalz der d-Siaresinolsäure kann man in der gleichen Weise wie das Natriumsalz erhalten, wenn man zu einer Lösung der Säure in Aether tropfenweise 5—6%ige Kalilauge zusetzt, bis die ganze Säure gebunden ist. Es entsteht auch

hier unter dem Aether eine weiße krümelige Masse, die aus feinen, in Büscheln stehenden Nadeln besteht. In Wasser lösen sie sich sehr rasch auf, ebenso rasch in Alkohol. Aus letzterer Lösung werden sie durch Aether wieder gefällt.

Außer diesen Verbindungen der Siaresinolsäure haben Zinke und Lieb noch die folgenden dargestellt und untersucht: Das Silbersalz, den Methyl- und Aethylester und die gemischten Anhydride mit Essigsäure und mit Benzoësäure. Ihre Darstellung und Eigenschaften finden sich in den beiden früher genannten Abhandlungen beschrieben. Alle stimmen sehr gut auf die früher angegebene Formel der Siaresinolsäure und die zugehörige Molekülgröße. Außerdem ist es Zinke und Lieb gelungen, durch Oxydation der d-Siaresinolsäure mit Chromsäure in essigsaurer Lösung eine neue krystallisierbare Säure von der Zusammensetzung $C_{27}H_{40}O_4$ darzustellen, welche auffallenderweise stark links dreht ($[\alpha]_D^{16^0} = -193{,}8^0$ in Chloroform) und von der sie ein Kaliumsalz, ein Silbersalz und einen Methylester dargestellt haben. Da sie dieser Säure noch keinen Namen gegeben haben, eine Benennung aber wünschenswert ist, schlage ich für sie den Namen l-Prabangsäure[1]) vor. Die Säure ist einbasisch, scheint nach ihrem ganzen Verhalten die vier Sauerstoffatome noch in derselben Anordnung zu enthalten wie die Siaresinolsäure und ist aus dieser durch Abspaltung von C_3H_8, also einer Propyl- oder Isopropylgruppe und eines Wasserstoffes, entstanden. Danach können die Formeln der l-Prabangsäure und der d-Siaresinolsäure in folgender Weise geschrieben werden:

$$C_{26}H_{39}O_2.COOH \text{ und}$$
$$C_{26}H_{40}O_2.C_3H_7.COOH.$$

Durch Oxydation der Prabangsäure in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat erhielt Zinke eine schön krystallisierte zweibasische Säure, welche wahrscheinlich nach der Formel $C_{21}H_{30}O_5$ zusammengesetzt ist[2]). Durch weitere Untersuchungen nach dieser Richtung dürfte es gelingen, in den Bau dieser Substanzen Einblick zu erhalten.

---

[1]) Nach der Luang-Prabang-Region in Hinterindien, aus der die meiste Siambenzoë kommt. (Kew Bulletin 1912, No. 9, S. 391 [Royal Botanic Gardens, Kew Bulletin of Miscellaneous Information].)

[2]) Noch nicht veröffentlicht.

Mitteilung
aus der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Instituts
der Universität Kiel.

Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins.

Von Paul Horrmann.

10. Ueber den Abbau der α-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ zu der Säure $C_{13}H_{14}O_4$.

Von Max Hagedorn.

(Eingegangen den 5. XI. 1920.)

Die α-Pikrotinsäure ist zuerst von Angelico[1]) bei der Oxydation des Pikrotins mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung gefunden worden. Angelico hielt die Säure für ein Oxydationsprodukt des Pikrotins und legte ihr die Formel $C_{15}H_{18}O_8$ bei. Diese Annahme erwies sich als irrig, denn Horrmann[2]) konnte nachweisen, daß dem vermeintlichen Oxydationsprodukt die Formel $C_{15}H_{20}O_8$ zukommt. Er fand außerdem, daß die α-Pikrotinsäure auch durch längeres Kochen des Pikrotins mit verdünnten Mineralsäuren entsteht. Sie verdankt also ihre Bildung einem einfachen hydrolytischen Prozeß, wobei das Pikrotin ein Molekül Wasser aufnimmt:

$$\underset{\text{Pikrotin}}{C_{15}H_{18}O_7} + H_2O \rightarrowtail \underset{\substack{\alpha\text{-Pikrotin-}\\\text{säure}}}{C_{15}H_{20}O_8}$$

Der chemische Charakter der so gewonnenen Verbindung weicht von dem des Ausgangsmaterials ganz erheblich ab. Die stark reduzierende Eigenschaft des Pikrotins z. B. gegen Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung ist verloren gegangen, so daß angenommen werden muß, daß neben der Aufnahme von Wasser eine Umlagerung im Molekül des Bitterstoffes beim Kochen mit Mineralsäuren vor sich geht.

Auch die Einwirkung von alkoholischen Alkalien auf Pikrotin führt zur Bildung der α-Pikrotinsäure, und zwar entsteht die Säure bei dieser Reaktion in Form ihrer Ester je nach der Art des als Lösungsmittel angewandten Alkohols neben einer zweiten Säure der β-Pikrotinsäure[3]).

Angelico[4]) hat versucht, die α-Pikrotinsäure mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung zu oxydieren. Er beobachtete aber.

---

[1]) Angelico, Gazz. chimic. ital. 36, II., 654 (1907); 39, I., 302 (1909); 40. I., 395 (1910).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, 3434 (1912).
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, 3080 (1912).
[4]) Angelico, Gazz. chimic. ital. 40, I., 400 (1910).

daß schon verdünnte Schwefelsäure (25%) beim längeren Kochen auf die Säure einwirkt. Es kommt dabei zur Abscheidung eines dicken Oeles, welches mit Hydroxylamin- und Semicarbazid-Chlorhydrat unter Bildung der entsprechenden Derivate reagierte. Demnach war eine karbonylhaltige Verbindung gebildet worden, welcher auf Grund der Analysen des Oxims und des Semicarbazons die Formel $C_{14}H_{16}O_4$ zukommt.

Im weiteren Verlaufe seiner Arbeit hat Angelico[1]) den Körper, welchen wir Pikrotinketol nennen wollen, mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Suspension oxydiert. Es isoliert bei diesem Versuch in guter Ausbeute eine einbasische Säure, die die gleiche Formel haben soll wie das Ausgangsmaterial, nämlich $C_{14}H_{16}O_4$.

Ein derartiger Reaktionsverlauf ist aber nicht möglich. Je nachdem das Karbonyl in Form einer Aldehyd- oder Ketongruppe vorhanden ist, werden wir Oxydationsprodukte von verschiedener Bruttoformel zu erwarten haben.

Handelt es sich um einen Aldehyd, so wird bei der Oxydation zur Säure Sauerstoff aufgenommen und der Kohlenstoffgehalt bleibt derselbe, falls nur die Aldehydgruppe oxydiert wird. Wir hätten danach zu erwarten die einbasische Säure $C_{14}H_{16}O_5$. Liegt ein Keton vor, so sind zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder das Keton ist aliphatisch oder es ist ein Ringketon. Im ersten Falle wird in der Regel eine Oxydation unter Kohlenstoffverlust erfolgen, wohingegen die Ringketone zweibasische Säuren mit gleichem Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt, aber höherem Sauerstoffgehalt liefern. In keinem Falle aber wird der von Angelico angegebene Verlauf der Oxydation — der Uebergang einer karbonylhaltigen Verbindung in eine einbasische Säure derselben Formel — zu erklären sein. Diese Ueberlegungen veranlaßten uns, die Versuche von Angelico einer Nachprüfung zu unterziehen, über deren Ergebnis wir in der vorliegenden Arbeit berichten.

Kocht man nach der Vorschrift von Angelico[2]) die α-Pikrotinsäure zwei Stunden mit einer 25%igen Schwefelsäure, so wird die α-Pikrotinsäure kaum angegriffen. Die Reaktion tritt in der geschilderten Weise erst ein, wenn man Schwefelsäure von 40—45% anwendet oder durch Kochen ohne Rückflußkühler die Konzentration der angewandten 25%igen Säure erhöht oder aber die Kochung mehrere Tage gehen läßt.

Die nach dem Erkalten ausgeschiedene harzige Masse enthält wenigstens zwei Produkte, von denen das eine das Pikrotinketol $C_{14}H_{16}O_4$ ist.

Das Ketol ist im Vakuum unzersetzt destillierbar und stellt eine in der Kälte zähe, nicht krystallisierende Masse dar.

Von den vier Sauerstoffatomen ist eines als Karbonyl vorhanden, denn es entsteht mit Hydroxylaminchlorhydrat ein Oxim, mit salzsaurem Semicarbazid ein Semicarbazon. Ferner ist in der Verbindung ein alkoholisches Hydroxyl enthalten, das geht aus der

[1]) Angelico, Gazz. chimic. ital. 40, I., 401 (1910).
[2]) Angelico, Gazz. chimic. ital. 40, I., 400 (1910).

Bildung eines Acetats hervor und auch aus der Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Terewitinoff[1]). Die übrigen zwei Sauerstoffatome bilden voraussichtlich eine sehr feste Laktongruppe, denn sie entziehen sich dem Nachweis.

Mit überschüssigem Phenylhydrazin reagiert der Körper unter Abscheidung eines Osazons der Formel $C_{14}H_{14}O_2(NNHC_6H_5)_2$, wodurch die Stellung der alkoholischen Gruppe zum Karbonyl festgelegt ist.

Wir kommen auf Grund der erwähnten Derivate zu dem Schluß, daß es sich um ein α-Oxyketon oder einen α-Oxyaldehyd handelt und haben die Wahl zwischen den folgenden Formeln:

I. $C_{12}H_{13}O_2-CHOH-COH$

II. $C_{12}H_{13}O_2CO-CH_2OH$

III. $(C_{12}H_{13}O_2-R)-CO-\overset{R}{C}HOH$

Neben dem Ketol bildet sich in nicht unbeträchtlicher Menge bei der Reaktion ein zweiter Körper, der in Aether schwer löslich ist, außerdem bleibt bei der Destillation ein erheblicher Rückstand, welcher vielleicht mit dem in Aether schwer löslichen Produkt identisch ist. Die Reindarstellung dieser Verbindung ist bisher nicht geglückt. Wir haben uns aus diesem Grunde damit begnügt, einige Elementaranalysen auszuführen.

Bei der Oxydation des Ketols mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Suspension gelangt man nun nicht, wie Angelico angibt, zu einer Säure $C_{14}H_{16}O_4$, sondern zu einer einbasischen Säure der Formel $C_{13}H_{14}O_4$.

Entgegen den Angaben von Angelico haben wir bei der wiederholten Darstellung dieser Verbindung in keinem Falle die für die Formel $C_{14}H_{16}O_4$ erforderlichen analytischen Werte gefunden, weder bei der maßanalytischen Bestimmung, noch bei der Elementaranalyse. Das einmal aus Wasser krystallisierte Produkt hatte zwar den angegebenen Schmelzpunkt, verbrauchte aber bei der Titration mehr als die berechnete Menge $^1/_{10}$-N.-Lauge und hatte einen niedrigeren Gehalt an Kohlenstoff als selbst die Formel $C_{13}H_{14}O_4$ verlangt.

Ueber diese Unstimmigkeit gab erst die Darstellung des Silbersalzes Aufschluß. Es zeigte sich, daß auch das zuerst ausfallende Silbersalz einen höheren Silber- und niedrigeren Kohlenstoffgehalt aufwies und auch sofort beim Versetzen der neutralen Lösung mit Silbernitrat ausfiel, während nach dem Absaugen dieser Fällung das Silbersalz der Säure $C_{13}H_{14}O_4$ in feinen Nadeln krystallisiert. Auf diesem Umwege gelang es, durch Umsetzen des Silbersalzes mit Natriumchlorid und Ansäuern der Lösung die Säure $C_{13}H_{14}O_4$ in reiner Form zu gewinnen und einwandfrei ihre Formel zu ermitteln. Voraussichtlich ist das Rohprodukt durch eine geringe Menge einer zweibasischen Säure, die als Nebenprodukt bei der Oxydation entsteht, verunreinigt, wenigstens erklären sich die gefundenen analytischen Werte auf diese Weise am einfachsten. Leider

[1]) Terewitinoff, Ber. d. d. chem. Ges. 45, 2384 (1912).

ist es nicht möglich gewesen, diese Frage wegen der kleinen Menge der zur Verfügung stehenden Substanz aufzuklären.

Weiter fanden wir, daß bei der Oxydation mindestens zwei neutrale Körper gebildet werden, von denen der eine mit Wasserdampf flüchtig ist, während der zweite bei der Destillation zurückbleibt. Es konnte nur das eine Produkt analysenrein dargestellt werden. Die Elementaranalyse spricht für die Formel $C_{11}H_{12}O_2$.

Der Abbau des Pikrotinketols $C_{14}H_{16}O_4$ zu der Säure $C_{13}H_{14}O_4$ gestattet einen Schluß zu ziehen über die Konstitution des bei der Oxydation angegriffenen Teiles des Ketols. Die oben aufgestellte dritte Formel ist ausgeschlossen, weil nach ihr die resultierende Säure nicht 13 Kohlenstoffatome haben könnte. Es bleibt aber die Möglichkeit bestehen, daß dem Ketol eine der beiden ersten Formeln zukommt. Die Säure $C_{13}H_{14}O_4$ könnte sowohl nach der Formel I als auch nach II entstehen:

$$C_{12}H_{13}O_2-CHOH-COH + O \rightarrowtail C_{12}H_{13}O_2CHOH-COOH$$
$$C_{12}H_{13}O_2CHOHCOOH + 2\,O \rightarrowtail C_{12}H_{13}O_2COOH + CO_2 + H_2O$$

oder nach II:

$$C_{12}H_{13}O_2COCH_2OH + 3\,O \rightarrowtail C_{12}H_{13}O_2COOH + CO_2 + H_2O$$

Trotz der stark reduzierenden Eigenschaften des Ketols, zum Beispiel gegen ammoniakalische Silberlösung, sind wir der Ansicht, daß es ein Keton ist und ihm die Formel II zukommt. Es steht in enger Beziehung zu dem α-Chlorketon $C_{14}H_{15}ClO_3$ und dem bei der Reduktion aus Pikrotoxinin, Pikrotin, Pikrotoxin und α-Pikrotinsäure entstehenden Keton $C_{14}H_{16}O_3$, worüber in kurzer Zeit berichtet werden wird.

Aus der α-Pikrotinsäure bildet sich das Ketol nach der Gleichung

$$\underset{\text{α-Pikrotinsäure}}{C_{15}H_{20}O_8} \rightarrowtail 2\,H_2O + CO_2 \rightarrowtail \underset{\text{Pikrotinketol}}{C_{14}H_{16}O_4}$$

Die α-Pikrotinsäure ist eine Polyoxysäure, welche wenigstens drei, wahrscheinlich aber vier alkoholische Hydroxylgruppen enthält. Zwei von diesen treten als Wasser aus, während gleichzeitig CO_2 abgespalten wird. Da in der α-Pikrotinsäure kein Karbonyl vorgebildet ist, so ist anzunehmen, daß es durch den Austritt eines Moleküls Wasser entsteht, etwa nach dem folgenden Schema:

$$R-CHOH-CHOH-CH_2R_1 \rightarrowtail$$
$$R-CH=COH-CH_2R_1 \rightarrowtail$$
$$RCH_2-CO-CH_2R$$

Haftet in dem skizzierten Falle die Karboxylgruppe an einem β-Kohlenstoffatom zu dem gebildeten Karbonyl, so wird gleichzeitig Kohlendioxyd abgespalten. Das zweite Molekül Wasser wird von dem Reste des Moleküls abgegeben, das Endprodukt der Reaktion ist das Pikrotinketol $C_{14}H_{16}O_4$.

Wir möchten diese Ansicht über den voraussichtlichen Reaktionsverlauf hier mit aller Reserve aussprechen und behalten uns vor, über diese Frage weiteres experimentelles Material beizubringen.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Pikrotinketols $C_{14}H_{16}O_4$.

Die Darstellung des Pikrotinketols gelingt nach verschiedenen Methoden. Als Ausgangsmaterial haben wir im allgemeinen die α-Pikrotinsäure verwandt, benutzten aber auch den Methylester der Säure, welcher uns aus der Spaltung des Pikrotins mit methylalkoholischer Kalilauge in ausreichender Menge zur Verfügung stand.

Die Reaktion selbst wurde so durchgeführt, daß wir entweder das Ausgangsmaterial direkt unter Anwendung eines Rückflußkühlers mit 40%iger Schwefelsäure 1½—2 Stunden kochten, oder aber wir lösten die Materialien in Wasser, gaben konzentrierte Schwefelsäure hinzu und konzentrieren die Flüssigkeit, bis sie den Siedepunkt 134° hatte und setzen dann das Kochen unter Vorlegen eines Kühlers noch etwa 2 Stunden fort. Schon während des Siedens scheiden sich gelb bis braun gefärbte ölige Massen aus, deren Menge sich beim Abkühlen stark vermehrt. Es ist zweckmäßig, die Flüssigkeit über Nacht stehen zu lassen, weil sich auf diese Weise das Reaktionsprodukt in Tropfen aus der Flüssigkeit abscheidet, welche fest an der Gefäßwandung haften und leicht durch Abgießen von der zur Kochung benutzten Schwefelsäure befreit werden können. So wurden zum Beispiel 33 g α-Pikrotinsäuremethylester in 300 ccm Wasser gelöst, filtriert, mit 75 g konzentrierter Schwefelsäure in der beschriebenen Weise behandelt. Die schwefelsaure Lösung wurde mit Aether extrahiert und der Aether benutzt, um den Rückstand im Kolben zu lösen. Zu diesem Zweck wurde viermal je eine halbe Stunde gekocht, dabei blieb eine Menge von 5,2 g ungelöst, welche als A bezeichnet werden soll.

Die ätherische Lösung reagiert sauer und wurde mit Sodalösung, der man zweckmäßig etwas Natronlauge zusetzt, durchgeschüttelt. Durch Ansäuern der Sodalösung wurden 1,0 g gewonnen.

Beim Verdunsten der neutralen ätherischen Lösung hinterbleiben 15,9 g, von denen 10,8 g bei 225—226° unter einem Druck von 10 mm übergehen, während 4,8 Rückstand bleiben.

Die Ausbeute setzt sich zusammen aus:

1. In Aether Unlösliches 5,2 g,
2. Destillationsrückstand 4,8 g,
3. Ketol $C_{14}H_{16}O_4$ 10,8 g,

es wurden demnach 45% des Ausgangsmaterials als Ketol gewonnen.

Der in Aether unlösliche Teil des Reaktionsproduktes A wurde in Alkohol gelöst, durch Fällung mit Wasser schließlich als hellgelber Körper erhalten und zur Analyse im Vakuum bei 100° getrocknet.

0,1617 g Substanz: 0,4238 CO_2; 0,0866 H_2O.
0,1629 g Substanz: 0,4258 CO_2; 0,0887 H_2O.

	Gefunden:	
C	71,5	71,3
H	6,0	6,1

In der gleichen Weise wurde der Destillationsrückstand des Ketols behandelt. Der Schmelzpunkt ist unscharf und liegt etwa bei 130°.

0,1375 g Substanz: 0,3651 CO_2; 0,0808 H_2O.
0,1384 g Substanz: 0,3699 CO_2; 0,0804 H_2O.

	Gefunden:	
C	72,4	72,9
H	6,6	6,5

Das Pikrotinketol ist eine hellgelbe zähe Masse, welche keine Neigung zur Krystallisation zeigt. Es ist optisch inaktiv.

0,1963 g Substanz: 0,4838 CO_2; 0,1076 H_2O.
0,1994 g Substanz: 0,4920 CO_2; 0,1168 H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_4$:	Gefunden:	
C 67,7	67,3	67,3
H 6,5	6,1	6,6

Hydroxylbestimmung.

0,1537 g Substanz gaben 13,6 ccm Methan bei t = 0° und 760 mm.

Anzahl der aktiven H-Atome.

Berechnet:	Gefunden:
1	0,99

Oxim des Pikrotinketols: $C_{14}H_{16}O_3{=}NOH$.

0,6 g Pikrotinketol wurden in 3 ccm Alkohol gelöst und eine Lösung von 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat in 3 ccm Normal-Natronlauge hinzugegeben. Das Oxim krystallisiert nach kurzer Zeit aus und wurde aus Alkohol zur Analyse umkrystallisiert. Es schmilzt bei 206° unter schwacher Zersetzung und ist löslich in Eisessig, Methylalkohol, Alkohol, Aether, schwer löslich in Essigester, Chloroform und Benzol.

0,1365 g Substanz: 0,3190 CO_2, 0,0842 H_2O.
0,1802 g Substanz ergeben 9,1 ccm N (20°, 756 mm).

Berechnet für $C_{14}H_{17}O_4N$:	Gefunden:
C 63,9	63,7
H 6,5	6,8
N 5,3	5,7

Hydroxylbestimmung.

0,1421 g Substanz geben 22,8 ccm Methan bei t = 0° und 760 mm.

Anzahl der aktiven H-Atome:

Berechnet:	Gefunden:
2	1,8

Semicarbazon des Pikrotinketols:
$N_{14}H_{16}O_3{=}NNHCONH_2$.

0,5 g Pikrotinketol wurden in 4 ccm Alkohol gelöst und eine Lösung von 0,3 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,5 Natriumacetat in 1 ccm Wasser hinzugegeben. Das Semicarbazon krystallisiert in kurzer Zeit in einer Menge von 0,5 g aus und wird aus Alkohol von 60% umkrystallisiert. Es zersetzt sich bei 226° und ist löslich in

Eisessig, schwerer in Wasser. Alkohol und Methylalkohol, so gut wie unlöslich in Benzol, Chloroform, Ligroin, Essigester und Aceton.

0,1401 g Substanz: 0,3020 CO_2, 0,0824 H_2O.
0,1371 g Substanz ergeben 16,8 ccm N (22°, 757 mm).

Berechnet für $C_{15}H_{19}O_4N_3$:	Gefunden:
C 59,1	58,7
H 6,2	6,6
N 13,8	13,8

Acetat des Pikrotinketols: $C_{14}H_{15}O_4OCCH_3$.

1,2 g Pikrotinketol werden in der zehnfachen Menge Eisessig gelöst, Salzsäuregas in die Lösung bis zur Sättigung eingeleitet und dann zwei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Der Eisessig wird im Vakuum verdunstet und der Rückstand aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert. Das Acetat schmilzt bei 84°, ist sehr leicht löslich in Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol, leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, löslich in Aether und Ligroin.

0,1864 g Substanz: 0,4550 CO_2, 0,1070 H_2O.
0,1607 g Substanz: 0,3890 CO_2, 0,0914 H_2O.

Berechnet für $C_{16}H_{18}O_6$:	Gefunden:	
C 66,3	66,5	66,0
H 6,2	6,5	6,4

Osazon des Pikrotinketols: $C_{14}H_{14}O_2=(NNHC_6H_5)_2$.

1,5 g Pikrotinketol werden in 7 ccm Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 2 g Phenylhydrazin und 3 g Natriumacetat in 8 ccm 2 n Essigsäure versetzt und anderthalb Stunden im Wasserbade erhitzt. Es scheidet sich eine hellgelbe, krystallinische Masse aus, die in kaltem Alkohol schwer, in siedendem Alkohol etwa 1 : 100 löslich ist. Das Osazon schmilzt bei 204°, ist löslich in Aceton, Methylalkohol, Eisessig, Essigester, Benzol und Chloroform.

0,1711 g Substanz: 0,4610 CO_2, 0,0922 H_2O.
0,1431 g Substanz ergeben 17 ccm N (22°, 753 mm).

Berechnet für $C_{26}H_{26}O_2N_4$:	Gefunden:
C 73,3	73,5
H 6,1	6,0
N 13,2	13,3

Oxydation des Pikrotinketols zur Säure $C_{13}H_{14}O_4$.

8,1 g Pikrotinketol werden mit 135 ccm 25%iger Schwefelsäure durch lebhaftes Turbinieren emulgiert. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, etwas Aether hinzuzugeben, um das Pikrotinketol dünnflüssiger zu machen. Man läßt dann zu der mit Eis gekühlten Flüssigkeit 405 ccm 3%ige Kaliumpermanganatlösung tropfenweise innerhalb zwei bis drei Stunden hinzufließen. Der sich während der Reaktion abscheidende Manganschlamm ist mit weißen krystallinischen Massen der gebildeten Säure durchsetzt. Er wird nach Beendigung der Reaktion abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Die schwefelsaure Lösung extrahiert man mit Aether und benutzt diesen, um den Manganschlamm durch öfteres Ausziehen von der Säure zu befreien. Zum Schluß schüttelt man den sauren Aether

mit Sodalösung durch. Es hinterbleiben nach dem Verdunsten des Aethers etwa 1,0 g neutrales Produkt, von denen 0,8 g mit Wasserdampf flüchtig sind.

Der neutrale Körper schmilzt bei 84°, er ist leicht löslich in Aceton, Benzol, Essigester, Chloroform, krystallisiert aus Alkohol und Methylalkohol und färbt sich am Licht gelb bis orange.

0,1625 g Substanz: 0,4433 CO_2, 0,1092 H_2O.
0,1461 g Substanz: 0,3994 CO_2, 0,0968 H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{12}O_2$:		Gefunden:	
C	75,0	74,4	74,6
H	6,9	7,5	7,4

Säure $C_{13}H_{14}O_4$.

Aus der Sodalösung wird die Säure $C_{13}H_{14}O_4$ durch Ansäuern mit Schwefelsäure in einer Menge von 5,5 g = 72% der Theorie abgeschieden.

Zur Reinigung wurde sie einmal aus Essigester, darauf zweimal aus Wasser umkrystallisiert und lieferte die folgenden analytischen Daten:

0,3186 g Substanz verbrauchen 15,05 ccm $^1/_{10}$-N.-KOH.

Berechnet für $C_{13}H_{14}O_4$:	Gefunden:
13,6	15,05

0,1720 g Substanz: 0,4089 CO_2, 0,0866 H_2O.
0,1537 g Substanz: 0,3686 CO_2, 0,0814 H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{14}O_4$:		Gefunden:	
C	66,6	64,9	65,4
H	6,0	5,6	5,9

Bei der Darstellung des Silbersalzes zeigte es sich, daß nach dem Versetzen der neutralen Lösung mit Silbernitrat sofort eine Fällung auftrat, welche abweichende Werte gegen die zu erwartenden Zahlen gab.

0,1645 g Substanz: 0,2298 CO_2, 0,0428 H_2O, 0,0622 Ag.

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_4Ag$:	Gefunden:
C 45,7	38,1
H 3,8	2,9
Ag 31,7	37,8

Ueberläßt man die Mutterlaugen dieser Fällung der Krystallisation, so scheiden sich nach einiger Zeit rein weiße Rosetten aus.

0,1504 g Substanz: 0,2471 CO_2, 0,0504 H_2O, 0,0475 Ag.

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_4Ag$:	Gefunden:
C 45,7	44,8
H 3,8	3,7
Ag 31,7	31,6

Zur Reindarstellung der Säure $C_{13}H_{14}O_4$ wurde das Rohprodukt neutralisiert, durch partielle Fällung mit Silbernitrat die zuerst ausfallende Verunreinigung entfernt, das schließlich resultierende Silbersalz mit Natriumchlorid auf dem Wasserbade digeriert und die neutrale Lösung angesäuert. Dabei scheidet sich die Säure in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 165° ab. Sie ist

sehr leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, krystallisiert aus Wasser, Essigester und ist so gut wie unlöslich in Benzol und Toluol. Beim Trocknen im Vakuum verliert sie bei 100° 1,5% Wasser.

0,1336 g Substanz: 0,3259 CO_2, 0,0756 H_2O.
0,1832 g Substanz: 0,4499 CO_2, 0,1033 H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{14}O_4$:	Gefunden:	
C 66,6	66,5	67,0
H 6,0	6,3	6,3

0,5012 g Substanz verbrauchen 21,40 ccm $^1/_{10}$-N.-KOH.
0,5279 g Substanz verbrauchen 22,35 ccm $^1/_{10}$-N.-KOH.

Berechnet für $C_{13}H_{14}O_4$ einbasisch:	Gefunden:
21,40	21,40
22,55	22,35

Silbersalz der Säure $C_{13}H_{14}O_4$.

Beim Versetzen der neutralen Lösung der Säure mit einer Lösung von Silbernitrat krystallisiert nach einiger Zeit das Silbersalz in reiner Form aus.

0,2313 g Substanz: 0,3896 CO_2, 0,0838 H_2O, 0,0730 Ag.
0,1968 g Substanz: 0,3272 CO_2, 0,0674 H_2O, 0,0626 Ag.

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_4Ag$:	Gefunden:	
C 45,7	45,9	45,4
H 3,8	4,1	3,8
Ag 31,7	31,6	31,8

Arbeiten aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Dresden.

14. Ueber die Ursache und Zusammensetzung der im Senföl (Isosulfocyanallyl) entstehenden unlöslichen Ausscheidungen.

Von Hermann Kunz-Krause.

(Eingegangen den 10. XI. 1920.)

Veranlassung zu der vorliegenden Untersuchung gab ein bei einer Apothekenbesichtigung vorgefundenes, etwa 100,0 g fassendes, zur knappen Hälfte mit natürlichem Allylsenföl

angefülltes Apothekenstandgefäß aus farblosem (sog. weißem) Glase und mit eingebranntem weißen Emailleschild, das gemäß der vorstehenden Bildbeigabe an der Bodenfläche einen tief-

orangefarbenen, an der gesamten übrigen Wandung in der Standhöhe des Oeles — 29 mm hoch — einen dicken hochzitronengelben Belag zeigte. Der Farbton der dem Boden anhaftenden Ablagerung entsprach infolge der Beimengung von dunkelorange bis blutrot gefärbten Beimischungen der Nummer 136 (Seite 44) des C. C.[1]), während die mehr reingelbe Färbung des die seitliche Gefäßwandung bedeckenden Belages mit der Nummer 171 (Seite 46) jener Farbenskala übereinstimmte. Diese an sich — in dem Endergebnis eben jener gefärbten Abscheidungen — so sinnfällige Veränderung des Senföls dürfte gegenwärtig in den Fachkreisen wohl auch allgemein bekannt sein: weniger bzw. nur ausnahmsweise jedoch auf Grund eigener Beobachtung, als infolge ihrer Berücksichtigung besonders im neueren einschlägigen Schrifttum[2]), da jene intramolekularen Umsetzungen im Senföl nur sehr allmählich, und zwar erfahrungsgemäß insbesondere unter der über längere Zeiträume ausgedehnten Einwirkung des Lichtes vor sich gehen. Hierzu kommt noch der weitere Umstand, daß jene Ausscheidungen stets nur in sehr geringen Mengen auftreten und deshalb besonders bei kleineren Oelvorräten in der Regel nur hauchartige Anflüge an der Gefäßwandung bilden. So standen auch mir für die vorliegende Untersuchung trotz der anscheinend reichlichen Abscheidung nur gegen 0,5 g des Körpers zur Verfügung. In der damit bedingten schwierigen Materialbeschaffung dürfte daher wohl auch der wesentlichste Grund dafür gegeben sein, daß eine eingehendere Untersuchung jener Ausscheidung und der ihre Entstehung bedingenden Umsetzungen bisher noch aussteht. Die obigen näheren Begleitumstände ihres Auftretens lassen es denn auch erklärlich erscheinen, daß diese Veränderung des Senföls bisher nur in einem Teile des einschlägigen neueren Schrifttums eine eingehendere Berücksichtigung gefunden hat. So beschränkt sich das D. A.-B. 5[3]) auf die Angabe: „Senföl ist eine .... farblose oder gelbliche, bei längerem Aufbewahren sich gelb färbende Flüssigkeit.“ Da trotz dieser Feststellung das D. A.-B. 5 für das — allein offizinelle synthetische — Senföl keinen Lichtschutz vorschreibt, so gewinnt es den Anschein, als ob es diese Gelbfärbung als eine dem Isosulfocyanallyl innewohnende, auch ohne äußere Beeinflussungen durch Licht, Luftsauerstoff — und, wie weiterhin noch nachzuweisen sein wird, auch Feuchtigkeit — eintretende physikalische Veränderung anzusprechen geneigt sei; während die Uebergehung der tiefergreifenden Umsetzungsvorgänge unter Ausscheidung jener unlöslichen Reaktionsprodukte dahin gedeutet werden könnte, daß das D. A.-B. 5 jene zweitphasige Ver-

[1]) Paul Klincksieck et Th. Valette, Code des couleurs, Paris 1908, éditeur Paul Klincksieck, Rue Corneille 3, Paris. Vgl. auch: H. Kunz-Krause, Zur analytischen Kenntnis inländischer Beeren-Süßweine und der mit solchen an Stelle ausländischer Süd-Süßweine hergestellten Zubereitungen des D. A.-B. 5; „Apotheker-Zeitung“ 1920, S. 79.

[2]) Vgl. die folgenden Anmerkungen.

[3]) Artikel „Oleum Sinapis“, S. 380.

änderung als für die synthetische Verbindung überhaupt nicht, sondern nur für das natürliche Senföl in Frage kommend erachte. Hiergegen spricht jedoch nicht allein die allgemein gehaltene, weiterhin wiedergegebene Feststellung bei Gildemeister und Hoffmann[1]), wonach sowohl hinsichtlich der allmählich einsetzenden Dunkelfärbung, wie bezüglich der sich weiterhin anschließenden gefärbten Ausscheidungen kein Unterschied im Verhalten des natürlichen und des synthetisch gewonnenen Oeles besteht; sondern auch der dieses übereinstimmende Verhalten erklärende Umstand, daß in beiden Oelen, neben dem Isosulfocyanallyl als Hauptbestandteil, auch die gleichen Beimengungen: Schwefelkohlenstoff und Allylcyanid in wechselnden Mengen auftreten können und auch auftreten, wenn auch die letztere Verbindung vorzugsweise in dem natürlichen Senföl als Folge seiner längeren Berührung mit Wasserdampf und Wasser bei der Destillation — insbesondere aus kupfernen bzw. verzinnten Destilliergefäßen — vorkommt. Aehnlich wie das D. A.-B. 5 beschränken sich Anselmino-Gilg[2]) auf die Angabe: „Bei längerer Aufbewahrung wird es dunkler an Farbe", während Schneider-Süß[3]) durch den Hinweis: „Unter dem Einflusse von Licht und Luft erfährt Senföl eine Zersetzung; es färbt sich allmählich rotbraun und scheidet gelbe Flocken aus" auch seine anschließende stoffliche Veränderung berücksichtigen. Die gleiche Angabe findet sich jedoch bereits und damit wohl auch erstmalig bei E. Schmidt[4]): „Am Licht und unter Luftzutritt erleidet das Senföl allmählich eine Zersetzung, indem es sich rotbraun färbt und gelbe Flocken abscheidet", jedoch mit dem erstmals auch den Chemismus dieser Veränderung berührenden weiteren Zusatz: „Derartiges altes Senföl färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid, namentlich in ätherischer Lösung, rot: Rhodanreaktion." Der mit letzterer Angabe in ihren beiden Teilen inhaltlich gleiche Hinweis findet sich auch bei Jehn und Crato[5]), während Schneider-Richter[6]) neben der Kennzeichnung des Oeles nach dem oben wiedergegebenen Wortlaute des D. A.-B. 5 auf die durch Eisenchlorid — in dem mit 5 Raumteilen Weingeist verdünnten Senföl — etwa bewirkte Farbenänderung in ihrer von Zörnig angegebenen Verwendbarkeit zur Prüfung auf „phenolartige Körper (und Nelkenöl)", d. h. also auf absichtlich zugesetzte oder — was mit Rücksicht auf die Preisverhältnisse näherliegen dürfte — versehentlich in das Oel gelangte derartige Verfälschungsmittel bzw. Verunreinigungen hinweisen. Eine auch über die stoffliche Zusammensetzung der bei jenen freiwilligen Veränderungen des natürlichen wie des synthetischen Senföls auftretenden Ausscheidungen

[1]) Vgl. den Schrifttumnachweis zu Anm. 1, S. 19.
[2]) Kommentar zum D. A.-B. 5, Bd. II, S. 189.
[3]) Kommentar zum D. A.-B. 4, 1902, S. 732.
[4]) Pharm. Chemie Bd. II, Organ. Chemie, III. Aufl. 1896, S. 723.
[5]) Kommentar zum Arzneibuch f. d. D. R., edit. IV; 1901, S. 512.
[6]) Erläuterung des D. A.-B. 5; Pharm. Zentralhalle 1911—1912; Sonderabdruck S. 160.

unterrichtende Angabe liegt schließlich in der bereits oben erwähnten mehrortigen Feststellung bei Gildemeister und Hoffmann[1]) vor: „am Licht färbt sich Senföl nach und nach rötlichbraun, während sich an der Gefäßwandung ein schmutzigorangegelber, aus Kohlenstoff, Stickstoff, Wasserstoff und Schwefel bestehender Körper in Form einer dünnen Haut abscheidet“[2]).

Nachdem ich in der Annahme, daß in dieser letzteren Feststellung auch unsere gegenwärtige Gesamtkenntnis über die stoffliche Art jener Umwandlungsprodukte überhaupt ihren Niederschlag gefunden habe, die folgende Untersuchung des fraglichen Körpers im wesentlichen bereits zum Abschluß gebracht hatte, führte mir der Zufall noch die folgende, anscheinend bisher überhaupt nicht bekannt gewordene oder wieder völlig in Vergessenheit geratene Angabe bei Maier[3]) in die Hände: „Wenn man das Oel mehrere Jahre in einem wohlverschlossenen Gefäß dem Licht aussetzt, so setzt sich ein orangefarbiger, amorpher, dem Cyanpersulfid ähnlicher Körper ab. Das Produkt löst sich in der Wärme in kaustischem Kali und wird durch Essigsäure wieder aus der Lösung gefällt.“ Diese meines Wissens somit ältesten und mit den obigen Feststellungen bei Gildemeister und Hoffmann zugleich umfassendsten Angaben sind damit nicht nur inhaltlich, sondern auch deshalb von besonderem Interesse, weil sie sich sowohl mit meinen Feststellungen bezüglich des Verhaltens des fraglichen Körpers zu Alkalien und Säuren wie auch hinsichtlich seiner stofflichen Natur mit der von mir aus der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ueberzeugung decken, daß jene Ausscheidungen wenigstens zum Teil aus Pseudoschwefelcyan — d. h. aus der von Maier als Cyanpersulfid bezeichneten Verbindung $C_3HS_3N_3$ — bzw. aus Persulfocyansäure $C_2H_2S_3N_2$ bestehen.

Wie bekannt und wie eingangs bereits erwähnt, enthält sowohl das natürliche wie das synthetische Allylsenföl (Isosulfocyanallyl) als zurzeit bekannte regelmäßige Begleitverbindungen Allylcyanid und Schwefelkohlenstoff. Die damit naheliegende Vermutung, daß auch in jenen Ausscheidungen keine einheitliche Verbindung, sondern ein Gemisch mehrerer Körper vorliege, wurde schon durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt, denn die orangegelbe, blumenkohlartig-körnige Grundmasse der Ausscheidung erscheint unter dem Mikroskop reichlich von farblosen, glänzenden Prismen und ebensolchen feinen Nadeln durchsetzt. Neben einem schwachen Beigeruch nach unverändertem Allylsenföl zeigt die über Aetzkalk getrocknete Ausscheidung

[1]) Die ätherischen Oele, 2. Aufl., Bd. I, S. 566 (synthetisches Senföl) bzw. Bd. II, S. 544 (natürliches Senföl). Inhaltlich gleichlautend von Beckstroem in der Real-Enzyklopädie der ges. Pharm. II. Aufl., Bd. IX, S. 576 wiedergegeben.

[2]) Bd. II, S. 544: „absetzt“.

[3]) Dr. Julius Maier, Die ätherischen Oele, Stuttgart 1862, Verlag von Paul Neff, S. 167.

den ausgesprochenen, unverkennbaren, eigenartig-süßlichen Geruch nach xanthogensaurem Kalium bzw. nach Xanthogensäure-Verbindungen.

Wird die ursprüngliche Gesamtausscheidung auf einem Tiegeldeckel mit Kalilauge übergossen und mit einem Uhrglase bedeckt, dessen innere — konkave — Seite je einen angefeuchteten Streifen von rotem Lackmus-, Curcuma-, Phenolphthalein- und Mercuronitrat-Papier trägt, so nehmen sämtliche Papiere fast augenblicklich und in ihrer ganzen Ausdehnung die für alkalische Dämpfe kennzeichnenden Umfärbungen in Blau, bzw. Braun, Rot und Schwarz an. Diese Reaktionen treten mit der durch Wasser ausgelaugten Ausscheidung nicht mehr ein: ein weiterer Beweis für die Mehrartigkeit jener Ausscheidung.

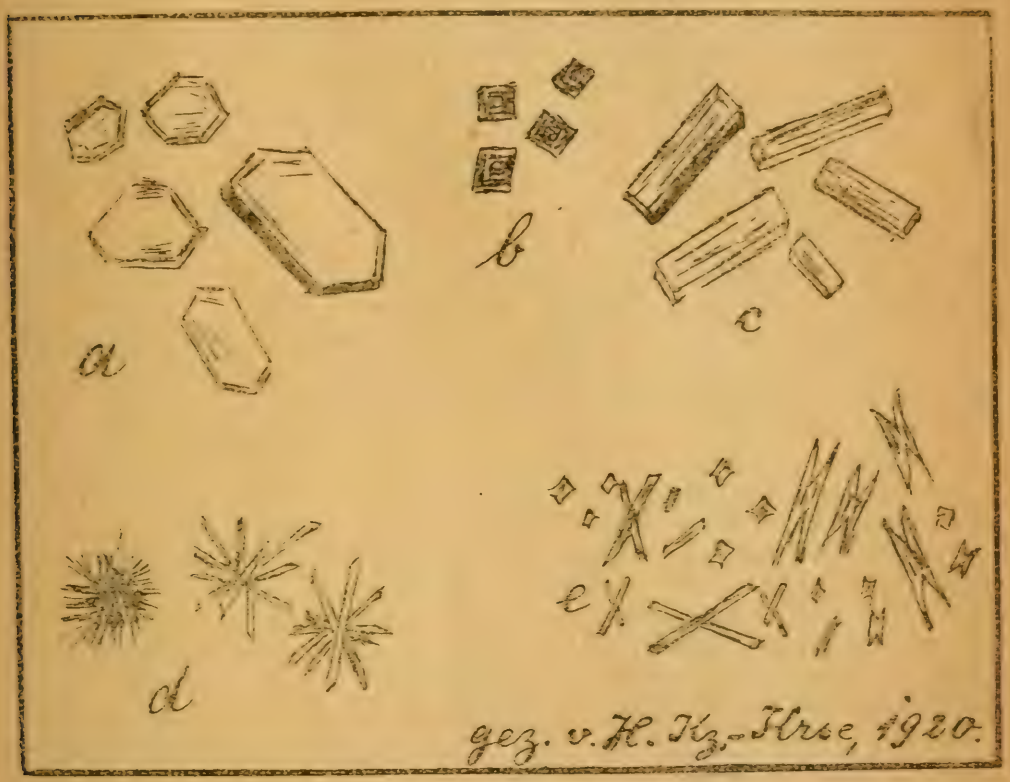
A. Durch heißes Wasser können der ursprünglichen Ausscheidung nur geringe Mengen löslicher Anteile entzogen werden. Der wässerige, lichtgoldgelb gefärbte Auszug riecht noch schwach senfölartig, reagiert neutral und hinterläßt als Verdampfungsrückstand — in eine goldgelbe, amorphe Grundmasse eingebettet — ein Gemisch gelber, öliger Tropfen — die sich durch den Geruch als unverändertes Senföl zu erkennen gaben — und farbloser Krystalle, deren Hauptmasse (Mikrobild a—d) neben vereinzelten sechsseitigen Tafeln (a) und Würfeln (b) aus quadratischen Prismen in gut ausgebildeten Einzelkrystallen (c), untermischt mit spärlich eingestreuten, ordensternartig gekreuzten Krystallverbänden feinerer Prismennadeln (d) besteht. Beim Behandeln mit wenig kaltem Wasser gehen nur die Krystalle — am schnellsten und leichtesten die großen prismatischen Einzelkrystalle — wieder in Lösung. Der rötlichgelbe, amorphe Verdunstungsrückstand bleibt ungelöst. Da die weitere Untersuchung seine Gleichartigkeit mit dem auch in heißem Wasser ungelöst gebliebenen Anteil der Ausscheidung ergab, so war damit zugleich der Nachweis erbracht, daß die orangefarbene amorphe Hauptmasse der Ausscheidung in heißem Wasser — und zwar unzersetzt — etwas löslich ist, und weiterhin, daß die Gelbfärbung des wässerigen Auszugs lediglich durch jenen spurenweise in ihn übergegangenen amorphen Hauptanteil der Ausscheidung bedingt war.

Die wässerige Lösung der Krystalle gab mit Ferrichlorid nur eine rötlichgelbe Färbung, die jedenfalls nur als eine zweifelhafte Reaktion auf Rhodan angesprochen werden konnte. Dagegen entwickelte der Verdunstungsrückstand der wässerigen Lösung der Krystalle auf Zusatz von Kalilauge in intensivster Weise den penetrant-ammoniakalisch-knoblauchartigen Geruch nach Allylamin mit den für diese Base so kennzeichnenden Reizungen der Geruchsnerven (Niesen) und der Tränendrüsen[1]), und gab bei der oben[2]) mitgeteilten Versuchsanordnung

[1]) Beilstein, Handbuch der organ. Chemie III. Aufl., Bd. I, S. 1141.

[2]) Vgl. S. 20 (oben).

sämtliche der dort beobachteten vier Farbenreaktionen auf flüchtige Basen, während beim Neutralisieren der Flüssigkeit der ammoniakalisch-aminartige Geruch sofort wieder verschwindet. Da quartäre Alkylammoniumbasen durch Alkalihydroxyde aus ihren Salzverbindungen nicht in Freiheit gesetzt werden, so war mit diesem Ergebnis einerseits zunächst im allgemeinen ein erster



Erläuterungen zu den Mikrokrystallbildern.

Optik: E. Leitz, Objekt. 3, Okul. 5.

I. Krystallformen im Verdunstungsrückstand des wässerigen Auszugs:

a) Sechsseitige Tafeln } nur vereinzelt vertreten.
b) Würfel }

c) Quadratische Prismen in Einzelkrystallen. Hauptmenge aller Krystallformen.

d) Morgensternartige Krystallverbände feinerer Prismennadeln. Nur spärlich vertreten.

Vgl. zu a—d: S. 20.

II. e) Krystallformen aus dem Aetherauszug des essigsaueren Filtrats vom Niederschlag der kalischen Lösung des wasserunlöslichen Teils der Senfölausscheidung. Vorwiegend besonders kennzeichnende doppeltschwalbenschwanzartige Krystallverbände.

Vgl. S. 24.

Beweis dafür gewonnen, daß in den fraglichen Krystallen jedenfalls keine derartige Ammonium-Base, sondern — wenn überhaupt die Salzverbindung einer Base — nur das Salz einer Alkylamin-Base vorlag, und andererseits zugleich nach den beobachteten organoleptisch-physiologischen Eigenschaften und Wirkungen die Berechtigung für die Annahme der Anwesenheit jener bestimmten Aminbase: des Allylamins, gegeben. Für diese Annahme spricht auch das Verhalten der mit Schwefelsäure schwach angesäuerten wässerigen Lösung der Krystalle zu:

a) Boehm'schem Reagens[1]): dicker, gelblichweißer Niederschlag nach Art der natürlichen Alkaloide;

b) Neßler's Reagens (bis zur alkalischen Reaktion zugesetzt): zunächst gelber — nicht wie Ammoniak rötlichgelber bzw. rotbrauner — Niederschlag, der sich jedoch sehr schnell durch Reduktion grau färbt (!);

c) Silbernitrat: trotz der vorhandenen freien Schwefelsäure gelblichweißer Niederschlag, der in der Kälte auch nach längerem Stehen keine merkliche Veränderung zeigt, dagegen schon bei schwachem Erwärmen sofort unter Schwärzung reduziert wird;

d) Mercuronitrat: sofortige Reduktion unter Abscheidung von schwarzem Mercurooxyd auch ohne vorheriges Erwärmen.

Da Ammoniumsalze — nach einem mit Chlorammonium ausgeführten Belegversuche — weder in neutraler noch in mit Schwefelsäure angesäuerter Lösung mit Kaliummercurijodid obiger Zusammensetzung eine Fällung oder auch nur Trübung geben, so war damit die Wesensgleichheit jener Krystalle allein mit einem Ammoniumsalz ausgeschlossen, während das Verhalten gegen Neßler's Reagens auch gegen die Mitanwesenheit eines Ammoniumsalzes in jenem wasserlöslichen Krystallrückstande des wässerigen Auszuges der Ausscheidung sprach. Dagegen weisen — abgesehen von dem obenerwähnten knoblauchartigen Geruche und den sonstigen physiologischen Eigentümlichkeiten der durch Kalilauge in Freiheit gesetzten Base — die beobachteten, für ungesättigte Verbindungen kennzeichnenden reduzierenden Wirkungen auf Neßler's Reagens, Silber- und Mercuronitrat auf ihre Wesensgleichheit mit Allylamin hin.

In der wässerigen Lösung der Krystalle erzeugte Baryumchlorid eine starke weiße, in Salzsäure unlösliche Fällung. Ihre Wesensgleichheit mit Baryumsulfat ergab sich aus dem positiven Ausfall der Heparprobe mit der durch Glühen des Niederschlags mit Natriumkarbonat gewonnenen Schmelze, aus der sich demgemäß — zwischen zwei Uhrgläsern mit Salzsäure befeuchtet —

---

[1]) Höchst konzentrierte Lösung von Kalium-Mercurijodid mit Ueberschuß von Mercurijodid, in der Verdünnen mit Wasser sofortige Abscheidung von rotem Mercurijodid erzeugt. Vgl. die Einzelheiten der Herstellung und Eigenschaften des Reagenses bei H. Kunz-Krause (Guareschi), Einführung in das Studium der Alkaloide, Berlin 1896, Heyfelder, S. 36.

ihrem Sulfidgehalte entsprechend, ein Bleipapier stark schwärzendes Gas mit dem sinnfälligen Geruche des Schwefelwasserstoffs entwickelte. Hiernach darf der Beweis als erbracht erachtet werden, daß der farblose Krystalle bildende wasserlösliche Anteil der Senfölausscheidung jedenfalls der Hauptmenge nach — wenn auch möglicherweise neben Spuren von Ammoniumsulfat — aus Allylaminsulfat $(CH_2=CH-CH_2.NH_2)_2.H_2SO_4$ besteht.

B. Der in Wasser ungelöst bleibende, bzw. nur spurenweise in heißem Wasser lösliche, amorphe, gelbrote Anteil der Senfölausscheidung ist auch in allen neutralen organischen Lösungsmitteln: Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Amylalkohol so gut wie unlöslich! Nur Aceton färbt sich mit der Substanz gelblich. Dagegen wird der Körper sehr leicht und schon in der Kälte von konzentrierter wässeriger Chloralhydratlösung (5 : 2 H_2O) und beim Erwärmen, wenn auch weniger leicht, von Pyridin zu tief goldgelben Lösungen aufgenommen. Aus der heiß gesättigten Lösung in Pyridin scheidet sich der nur beim Erwärmen lösliche Anteil während des Erkaltens der Lösung wieder aus. Das Filtrat ist klar und goldgelb gefärbt und hinterläßt beim Verdunsten einen goldgelben, amorphen Rückstand. Ebenso löst sich der Körper in konzentrierter Schwefelsäure bereits in der Kälte und ohne Gasentwickelung zu einer völlig klaren, erst dunkel-orange-gelbroten bis goldbraunen Flüssigkeit, deren Farbton aber beim Stehen mehr und mehr nach Gelb verblaßt. Beim Verdünnen mit dem gleichen Raumteil Wasser bleibt die schwefelsauere Lösung noch völlig klar und unverändert. Erst nach Zugabe des vierfachen Raumteils Wasser scheidet sich der Körper in gelben Flocken wieder aus. Das Filtrat der Fällung ist noch lichtgoldgelb gefärbt und riecht schwach aber deutlich senfölartig. Aus diesem Verhalten geht somit hervor, daß es sich dabei nur um eine rein physikalische Lösung des Körpers in konzentrierter Schwefelsäure, anscheinend verbunden mit teilweiser Zersetzung, nicht aber um die Entstehung einer Sulfosäure handeln kann, da die Sulfosäuren leicht wasserlösliche Verbindungen sind. 10 und selbst 20 v. H. starkes Ammoniak löst den Körper auch beim Erhitzen nur spurenweise, während er von den Aetzalkalien — KOH, NaOH — bereits in der Kälte leicht mit tief orange bis braungelber Farbe gelöst wird. Die Lösung in Chloralhydrat zeigt ausgesprochen maigrüne, die Lösung in Pyridin und in den Aetzalkalien schwach grünliche, besonders im Lichtkegel einer Sammellinse[1]) in die Erscheinung tretende Fluoreszenz! Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist dagegen ohne jede erkennbare Fluoreszenz.

[1]) Vgl. H. Kunz-Krause, Ueber das Verhalten einiger Gruppen zyklischer Verbindungen zu metallischem Natrium; dieses Archiv **236** (1898), S. 542.

Aus der filtrierten klaren Lösung in den Aetzalkalien fällen Säuren — Essigsäure und ebenso Schwefelsäure — zum größten Teile den ursprünglichen Körper in Form eines gelben, flockigen Niederschlags wieder aus. Dieser Anteil der Senfölausscheidung besitzt somit den Charakter einer Säure. Gleichzeitig entwickeln sich geringe Mengen einer flüchtigen, Bleipapier stark schwärzenden Schwefelverbindung von schwach merkaptanartigem Geruche! Wesensgleich mit einem Merkaptan dürfte jedoch diese flüchtige Schwefelverbindung nicht oder doch kaum sein, da Bleipapier wenigstens von Aethylmerkaptan selbst nach längerem Belassen in einem Quecksilbermerkaptid enthaltenden Gefäße nicht verändert wird.

Das essig- bzw. schwefelsaure, klare Filtrat der Fällung ist noch, wie der einfache wässerige Auszug der Senfölausscheidung, hell-goldgelb — vom Farbenton verdünnter wässeriger Goldchloridlösung — gefärbt. Verdünnte Nitroprussidnatriumlösung bewirkt in der noch saueren Flüssigkeit keine Farbenänderung; nach dem Uebersättigen mit Kalilauge, wie auch in der vorher alkalisierten Flüssigkeit entsteht zunächst nur eine tiefer goldgelbe Färbung — wie sie mit Nitroprussidnatrium auch durch Alkalien allein verursacht wird — die jedoch besonders bei Verwendung der vorher alkalisierten Flüssigkeit nach und nach in Olivgrün übergeht. Wird die Lösung des mit Wasser erschöpfend ausgelaugten, darin unlöslichen Anteils der Senfölausscheidung in Kalilauge durch verdünnte Schwefelsäure wieder ausgefällt, so gibt das schwefelsauere Filtrat mit Kaliummercurijodid, Neßler's Reagens, Silber- und Mercuronitrat die gleichen Reaktionen wie der in Wasser lösliche Anteil des Verdunstungsrückstandes vom wässerigen Auszug der Gesamtausscheidung[1]). Dieses Verhalten dürfte darauf hinweisen, daß auch in dem wenigstens in kaltem Wasser so gut wie unlöslichen, gelben, amorphen Teile der Senfölausscheidung noch eine ungesättigte Komponente mit Doppelbindung nach Art des Allylradikals enthalten ist, die offenbar infolge der voraufgegangenen aufspaltenden Einwirkung der Kalilauge auf den betreffenden Molekularkomplex in das schwefelsauere Filtrat und damit zu der beobachteten Wirkung auf die obigen Silber- bzw. Quecksilberverbindungen gelangt.

Der Aetherauszug des essigsaueren Filtrats vom Niederschlag der Auflösung des wasserunlöslichen Anteils der Senfölausscheidung in Kalilauge lieferte bereits beim Stehen als Verdunstungszone am oberen Rande der Flüssigkeit spurenweise eine farblose krystallinische Ausscheidung, deren wässerige Lösung mit Silbernitrat nur eine geringe Opaleszenz annahm und als Verdunstungsrückstand unter dem Mikroskop farblose, teils quadratische, teils prismatische Einzel- und doppeltschwalbenschwanzartige Zwillingskrystalle erkennen ließ (Mikrobild e, s. S. 21). Als Verdunstungsrückstand der ätherischen Lösung selbst wurden prächtig ausgebildete farnwedelartige Dendriden erhalten, deren wässerige Lösung mit

[1]) Vgl. S. 22.

Ferrichlorid keine Rhodanreaktion gab, dagegen durch Kalilauge eine tief orangerote — tropäolinartige — Färbung annahm, wobei gleichzeitig ein Mischgeruch nach Allyl und xanthogensaurem Kalium auftrat und Phenolphtaleinpapier in dem über der Flüssigkeit befindlichen Luftraum deutlich gerötet wurde. Ein geringer in Wasser unlöslicher Anteil des Aetherrückstandes war auch in Alkohol und in verdünnter Essigsäure nicht, dagegen in Ammoniak sofort löslich und besaß somit saueren Charakter.

Von besonderer Bedeutung für die Aufklärung der Mehrartigkeit der Senfölausscheidung und der Entstehung ihrer beiden hauptsächlichsten Bestandteile: des wasserlöslichen Allylaminsulfates und des wasserunlöslichen Anteiles, erscheint nun der Umstand, daß auch der mit Wasser sorgfältig ausgelaugte Rückstand „B“[1]) selbst nach mehrmonatiger Aufbewahrung über Aetzkalk wieder deutlich nach Senföl riecht, und daß dieser Geruch in besonders sinnfälligem Grade beim Lösen des Körpers in Kali- oder Natronlauge wieder wahrnehmbar wird. Diese Erscheinung läßt sich ungezwungen nur dahin erklären, daß der in Wasser unlösliche Anteil der Senfölausscheidung auch im völlig trockenen Zustande allmählich wieder eine Zersetzung unter Abspaltung von Isosulfocyanallyl (Allylsenföl) erleidet! Dann kann jener unlösliche Anteil aber auch nicht lediglich aus den eingangs genannten Verbindungen Pseudoschwefelcyan $C_3HS_3N_3$ bzw. Persulfocyansäure $C_2H_2S_3N_2$ bestehen, sondern muß auch restliche Anteile des Senfölkomplexes als solchen, d. h. mit der Allylgruppe $—C_3H_5$ enthalten, da diese Gruppe aus den beiden vorgenannten Verbindungen nicht mehr entstehen kann. Dann bleibt aber nur noch die Annahme der Entstehung und Anwesenheit eines festen Polymeren des Isosulfocyanallyls: $(S=C=N—C_3H_5)_n$ in jener Senfölausscheidung übrig, möglicherweise in weiterer — lockerer oder engerer — Verbindung mit der einen oder der anderen der obengenannten beiden Verbindungen, von denen aus den im folgenden noch des näheren zu erörternden Gründen jedoch in erster Linie nur das Pseudoschwefelcyan in Frage kommen dürfte.

Eine unter dem Einflusse des Lichtes vor sich gehende Polymerisation des Allylsenföls als eines Cyanabkömmlings würde angesichts der mehrfach bekannten Analogien, wie Paracyan $(CN)_n$, Tricyanwasserstoff $(HCN)_3$ und die durch mehrstündiges Erhitzen von wasserfreiem Cyanwasserstoff im Rohr auf 100° entstehende schwarze polymere Blausäure, ferner Cyamelid — das unlösliche Polymere der Cyansäure $(CNOH)_n$ — nichts Auffallendes bieten.

Nach Ponomarew[2]) wird Pseudosulfocyan beim Kochen mit Kalilauge und beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd unter

---

[1]) Vgl. S. 23.

[2]) Journ. der russ. chem. Ges. 8 (1876), S. 211. Ref. Beilstein, Handbuch der organ. Chemie 2. Aufl., Bd. I, S. 1020; 3. Aufl., Bd. I, S. 1286.

Bildung von Rhodankalium zersetzt. Obwohl nun die kalische, tief orangegelbe Lösung des wasserunlöslichen Teils der Senfölausscheidung auch nach längerem Kochen keinen Farbenwechsel zeigte, erleidet der Körper dabei doch eine tiefgreifende Zersetzung, denn beim Uebersättigen mit Salzsäure tritt — durch Trübung von Barytwasser im hängenden Tropfen nachgewiesen — starke Entwickelung von Kohlendioxyd ein, und die salzsauere Flüssigkeit nahm mit Ferrichlorid in Uebereinstimmung mit obigem Verhalten des Pseudosulfocyans eine, wenn auch infolge der nur geringen verfügbar gewesenen Substanzmenge schwache, aber immerhin deutliche rötliche Färbung an. Eine noch beträchtlichere Entwickelung von Kohlendioxyd zeigte die Kalischmelze beim Uebersättigen mit Salzsäure. Auffälligerweise nahm aber die salzsauere Lösung mit Ferrichlorid an Stelle der erwarteten verstärkten Rhodanfärbung eine intensiv goldgelbe Farbe an, deren Ursache vorerst noch dahingestellt bleiben muß. Selbst ein negativer Befund würde jedoch nicht gegen die Anwesenheit der Rhodangruppe unter den Umsetzungsprodukten des Senföls sprechen, da die oben wiedergegebene Reaktion nach E. Schmidt[1]) zeigt, daß bei der Zersetzung des Senföls tatsächlich Rhodanverbindungen abgespalten werden, und daß diese den Rhodanrest enthaltenden Spaltlinge anscheinend der Hauptmenge nach in dem unveränderten Senföl gelöst bleiben, d. h. überhaupt keine unlöslichen Verbindungen bilden. Weiterhin soll nach Völckel[2]) „die Lösung des Pseudosulfocyans in verdünnter Kalilauge mit Essigsäure und Bleizucker einen gelbbraunen Niederschlag [$Cy_3S_3.Pb(OH)$] (?) geben"[3]). Auch dieses Verhalten wird von dem wasserunlöslichen Anteil der Senfölausscheidung geteilt. Nach seiner Ausfällung aus der kalischen Lösung durch Essigsäure gibt das essigsauere Filtrat mit neutralem Bleiacetat keine Fällung und auch nach dem Uebersättigen mit Kalilauge nur einen weißlich gelben Niederschlag. Wird dagegen der durch Essigsäure aus der kalischen Lösung wieder fällbare Körper erneut in Kalilauge gelöst, so gibt diese, wie auch die ursprüngliche kalische Lösung, mit der sie auch die tief orangegelbe Färbung teilt, mit neutralem Bleiacetat zunächst ebenfalls keine Fällung, wohl aber beim Uebersättigen mit Essigsäure einen tief braungelben Niederschlag. Qualitativ zeigt somit der wasserunlösliche Anteil der Senfölausscheidung auch nach dieser Richtung völlige Uebereinstimmung mit dem Pseudosulfocyan. Der aus der obigen, von Völckel für die Bleiverbindung des Pseudosulfocyans angegebenen Formel zu 52,01 v. H. sich berechnende Bleigehalt ließ jedoch — abgesehen davon, daß jene Formel auch von Beilstein[4]) bereits nur mit einem (?) wiedergegeben wird — eine experimentelle Prüfung der

---

[1]) Vgl. S. 18.
[2]) Ann. der Chem. u. Pharm. 89 (1854), S. 126.
[3]) In wörtlicher Wiedergabe nach Beilstein, Handbuch der organ. Chemie 2. Aufl., Bd. I, S. 1021; 3. Aufl., Bd. I, S. 1286.
[4]) Vgl. die vorhergehende Anmerkung.

Frage nicht unbegründet erscheinen, ob dieser dunkelgelbbraune bzw. rostfarbene Niederschlag überhaupt eine beständige Bleiverbindung darstellt, oder ob er seine Entstehung nicht etwa lediglich der adsorptiven Aufnahme von Blei durch den ursprünglichen, unveränderten, wasserunlöslichen Anteil der Senfölausscheidung bei dessen Ausfällung aus der kalischen Lösung durch Essigsäure verdankt. In diesem Falle war anzunehmen, daß nach der Wiederauflösung des sorgfältig ausgewaschenen Niederschlags in Kalilauge und erneuter Ausfällung dieser kalischen Lösung durch Essigsäure ein stark bleihaltiges Filtrat erhalten werden würde. Der Versuch hat jedoch diese Annahme und damit auch die obige Vermutung nicht bestätigt, denn das essigsauere Filtrat wurde durch Schwefelwasserstoff nur kaum merklich gebräunt, enthielt demnach lediglich Spuren von Blei. Es handelte sich somit tatsächlich um eine mit dem von Völckel beschriebenen Pseudosulfocyanblei nach Entstehung wie Färbung übereinstimmende Bleiverbindung.

Weitere Aufschlüsse über die etwaige Wesensgleichheit des in Wasser unlöslichen Anteils der Senfölausscheidung mit Pseudosulfocyan durften schließlich noch von dem Ergebnis des pyrolytischen Abbaues erwartet werden, da Pseudosulfocyan nach Liebig u. A.[1]) bei gelindem Erhitzen gemäß der Gleichung:

$$3\,C_3HS_3N_3 = 3\,S + 3\,CS_2 + C_6H_3N_9$$

in Schwefel, Schwefelkohlenstoff und einen früher als Hydromellon[2]), später als Mellon[3]) bezeichneten Körper $C_6H_3N_9$ zerfällt; der seinerseits bei stärkerem Glühen nach der Gleichung:

$$2\,C_6H_3N_9 = 6\,N + 6\,(CN)_2 + 6\,HCN$$

weiter in Stickstoff, Cyan und Cyanwasserstoff aufgespalten wird. Beim vorsichtigen Erhitzen im wagerechten geschlossenen Teile eines Glasröhrchens, das nach dem Einbringen der Substanz rechtwinkelig umgebogen und mit dem abwärts gerichteten offenen Schenkel in wenig Wasser eingetaucht wurde, entstand zunächst im wagerechten Rohrteile ein goldgelb gefärbtes öliges Destillat, untermischt mit gelben, besonders im Lichtkegel einer Sammellinse stark lichtbrechenden Krystallen, und am Grunde des vorgelegten Wassers sammelten sich einige Tropfen einer gelblichen Flüssigkeit an, deren Dichte somit größer war als 1. Gleichzeitig nahm das vorgelegte Wasser eine gelbe Färbung und deutlich alkalische Reaktion an. Auf Zusatz von Schwefelsäure trat Entfärbung und Trübung der Flüssigkeit ein und die schwefelsauere Lösung gab mit Böhm'schem Reagens[4]) einen tiefgoldgelben Niederschlag! Aus diesem letzteren Befunde darf, wie schon an dieser Stelle hervor-

[1]) Spiegel, Der Stickstoff, S. 725—726. S. auch Anm. 2 und 3.

[2]) Limpricht, Organ. Chemie 1862, S. 400.

[3]) Beilstein, Handbuch d. org. Chem. 2. Aufl., Bd. I, S. 1147, s. auch Spiegel a. a. O.

[4]) Vgl. S. 22.

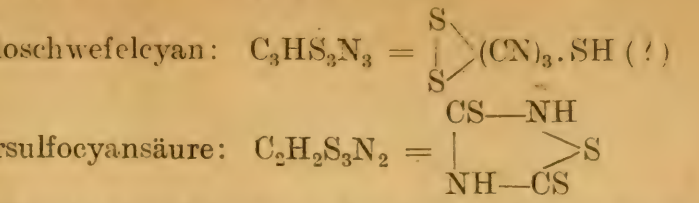
gehoben sei, auf Grund von Untersuchungsergebnissen, über die ich im Anschluß an die vorliegende Mitteilung im Zusammenhange zu berichten gedenke, geschlossen werden, daß die beim Erhitzen des wasserunlöslichen Anteils der Senfölausscheidung entstehenden basischen Destillate nicht mehr Abkömmlinge von dreiwertigem Aminstickstoff sind, sondern daß sie den Charakter quartärer, d. h. tetraalkylierter Ammoniumverbindungen besitzen. Ermöglichte die äußerst geringe Menge des verfügbaren Materials auch nicht die Gewinnung größerer Mengen der gelben Krystalle wie des nur in wenigen Tröpfchen gewonnenen Destillates, so sprechen die mitgeteilten Eigenschaften zum mindesten nicht gegen deren Wesensgleichheit mit Schwefel, bzw. mit Schwefelkohlenstoff.

Zeigte sonach der in Wasser unlösliche Anteil der Senfölausscheidung durch seine Unlöslichkeit in den eingangs angegebenen neutralen organischen Lösungsmitteln und durch seine Farbe einerseits, durch seine Löslichkeit in konzentrierter Schwefelsäure und in den Aetzalkalien, und durch seine erneute Fällbarkeit aus letzteren Lösungen durch Essig- und andere Säuren, wie auch hinsichtlich des sonstigen Verhaltens anderenteils, völlige Uebereinstimmung mit der früher als Persulfocyan[1]), in der Folge als Pseudoschwefelcyan[2]) bezeichneten Verbindung $C_3HS_3N_3$, so durfte doch im Hinblick auf die teilweise Löslichkeit des Körpers in Wasser die Möglichkeit der Anwesenheit noch einer zweiten, voraussichtlich mit Pseudoschwefelcyan konstitutionsverwandten und deshalb in den wesentlichsten Eigenschaften mit ihm übereinstimmenden Verbindung nicht unberücksichtigt bleiben. Als solche konnte nun lediglich die bereits eingangs erwähnte Persulfocyansäure $C_2H_2S_3N_2$, und zwar in Form der sogenannten Isopersulfocyansäure in Frage kommen, da nur diese letztere Form im freien Zustande bekannt und in konzentrierter Schwefelsäure wie Pseudoschwefelcyan unzersetzt löslich ist[3]). Die nur in ihren in Wasser äußerst leicht löslichen Salzen bekannte normale Persulfocyansäure würde unter den obwaltenden Umständen nur in Form ihres Ammoniumsalzes vorhanden gewesen sein können, wogegen wiederum der oben geführte Nachweis der Abwesenheit von Ammoniumverbindungen im Verdampfungsrückstand des wässerigen Auszugs der Senfölausscheidung spricht. Stimmt nun die Isopersulfocyansäure mit dem Pseudosulfocyan sowohl hinsichtlich der Löslichkeit in konzentrierter Schwefelsäure wie in den Aetzalkalien überein, so ist sie aber zum Unterschied vom Pseudoschwefelcyan nach Völckel u. A.[4]) außerdem auch in Wasser, wenn auch wenig — 1 : 400 — löslich. Da ferner beide Verbindungen gleichartig gelb gefärbt sind, so durfte die Möglichkeit ihrer Mitanwesenheit in dem gelbgefärbten wässerigen Auszug der Senfölausscheidung nicht unberücksichtigt gelassen werden. Nach den

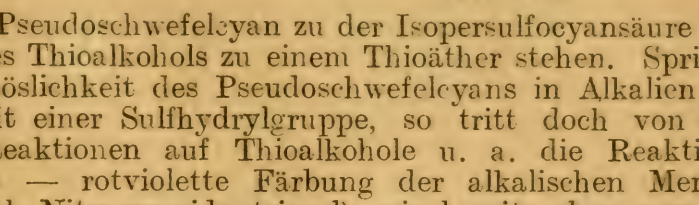
---

[1]) Limpricht, Organ. Chemie 1862, S. 400.
[2]) Vgl. bei Beilstein, Spiegel a. a. O.
[3]) Beilstein, a. a. O. 3. Aufl., Bd. I, S. 1287.
[4]) Vgl. bei Beilstein, Spiegel a. a. O.

den beiden Verbindungen beigelegten — bezüglich des Pseudoschwefelcyans allerdings von Beilstein bereits mit einem (?) versehenen — Strukturformeln:



Pseudoschwefelcyan: $C_3HS_3N_3 = \begin{matrix} S \\ | \\ S \end{matrix}\!\!>(CN)_3.SH\ (?)$



Isopersulfocyansäure: $C_2H_2S_3N_2 = \begin{matrix} CS—NH \\ | \quad\quad > S \\ NH—CS \end{matrix}$

würde das Pseudoschwefelcyan zu der Isopersulfocyansäure im Verhältnis eines Thioalkohols zu einem Thioäther stehen. Spricht nun auch die Löslichkeit des Pseudoschwefelcyans in Alkalien für die Anwesenheit einer Sulfhydrylgruppe, so tritt doch von den bekannten Reaktionen auf Thioalkohole u. a. die Reaktion von Denigès — rotviolette Färbung der alkalischen Merkaptanlösung durch Nitroprussidnatrium[1]), wie bereits oben angegeben[2]), mit der alkalischen Lösung des wasserunlöslichen Anteils der Senfölausscheidung nicht ein. Nun ist aber, wie bereits erwähnt, gerade das Pseudosulfocyan in Wasser unlöslich, die Isopersulfocyansäure dagegen, wenn auch in nur geringem Grade, wasserlöslich und außerdem reagiert sie sauer und gibt dementsprechend mit verschiedenen Schwermetallen (Cu, Pb, Ag, Sn) Niederschläge[3]). Tatsächlich lieferte nun auch das gelbe Filtrat der durch Essigsäure ausgefällten kalischen Lösung des wasserunlöslichen Anteils der Senfölausscheidung

mit Kupfersulfat: einen graugrünlich weißen,

mit basischem Bleiacetat (zwecks Neutralisation der freien Essigsäure verwendet): einen licht gelblichweißen,

mit Silbernitrat: einen ebenso gefärbten, jedoch durch Reduktion schnell sich schwärzenden, und

mit Zinnchlorür ($SnCl_2$) einen besonders starken, weißlichen Niederschlag, während

Zinnchlorid ($SnCl_4$) keine Fällung veranlaßte.

Damit erscheint aber auch die Anwesenheit von Isopersulfocyansäure in der Senfölausscheidung zum mindesten nicht unwahrscheinlich, wenn auch die Blei- und die Silberfällung in der Färbung und die erhaltene Silberfällung außerdem auch durch ihre Unbeständigkeit gewisse Abweichungen von den entsprechenden gelben Verbindungen der Isopersulfocyansäure erkennen lassen.

Das Gesamtergebnis der vorliegenden Untersuchung ist somit folgendes:

1. Die im Senföl entstehende Ausscheidung ist kein einheitlicher Körper.

2. Sie besteht in ihrem wasserlöslichen Anteil im wesentlichen aus Allylaminsulfat, in ihrem wasserunlöslichen Anteil aus Pseudosulfocyan.

---

[1]) Vortmann, Anleitung zur chem. Analyse organ. Stoffe, 1891, S. 324.

[2]) Vgl. S. 24.

[3]) Beilstein, Spiegel a. a. O.

3. Neben diesen beiden Hauptbestandteilen läßt ihr Verhalten noch die Annahme der Anwesenheit kleiner Mengen von Xanthogensäure-Abkömmlingen, Isopersulfocyansäure, wie auch von allylsubstituiertem Harnstoff — worauf noch weiterhin zurückzukommen sein wird — begründet erscheinen.

Es stellt sich nun noch die Frage: Wie entstehen diese Ausscheidungsprodukte im und aus dem Senföl und wie kann ihre Entstehung und damit diese Wertminderung des Senföls verhütet werden?

Wie eingangs bereits des Näheren ausgeführt, enthält das Isosulfocyanallyl als regelmäßige Begleitverbindungen in wechselnden Mengen Schwefelkohlenstoff (CS_2) und Cyanallyl ($CN.C_3H_5$). Letztere Verbindung wurde darin nach Hager[1]) zuerst von Will nachgewiesen, bzw. erstmalig von Will und Körner[2]) durch Stehenlassen von Senföl mit Wasser gewonnen, und verdient hinsichtlich ihres Vorkommens im Allylsenföl für die hier zur Erörterung stehende Frage die weitere Bemerkung Hager's[3]) Beachtung, daß das Allylsenföl sich beim Aufbewahren um so eher gelblich färbe, je mehr es Cyanallyl enthalte! Muß auch die Richtigkeit dieser mir anderenorts im Schrifttum nicht wieder entgegengetretenen Behauptung Hager's bis zur weiteren experimentellen Bestätigung vorerst dahingestellt bleiben, so darf doch für die Ergründung des Verlaufs der im Senföl sich abspielenden intramolekularen Umsetzungen davon ausgegangen werden, daß die farblichen und stofflichen Veränderungen des Senföls nicht gleichzeitig, sondern in zeitlicher Aufeinanderfolge und gegenseitiger Bedingung zweiphasig eintreten.

Die erste — Färbungs — Phase dürfte bedingt sein:

1. durch den Zerfall von drei Molekülen Senföl in Schwefel und Cyanallyl.

2. Zwei weitere Moleküle Senföl $S{=}C{=}N.C_3H_5$ erleiden Aufspaltung am Orte der Doppelbindung zwischen dem C- und N-Atom in den (S=C=)- und (=N.C_3H_5)-Rest.

3. Ein Atom des nach 1. abgespaltenen Schwefels löst sich in unverändertem Isosulfocyanallyl und verursacht damit die erste Gelbfärbung des Senföls; ein zweites Schwefelatom verbindet sich mit dem nach 2. abgespaltenen (S=C=)-Rest zu Schwefelkohlenstoff CS_2, während in Ueberleitung zu der zweiten — Ausscheidungs — Phase das dritte Schwefelatom zu Schwefelsäure (H_2SO_4) oxydiert wird, die weiterhin, nachdem

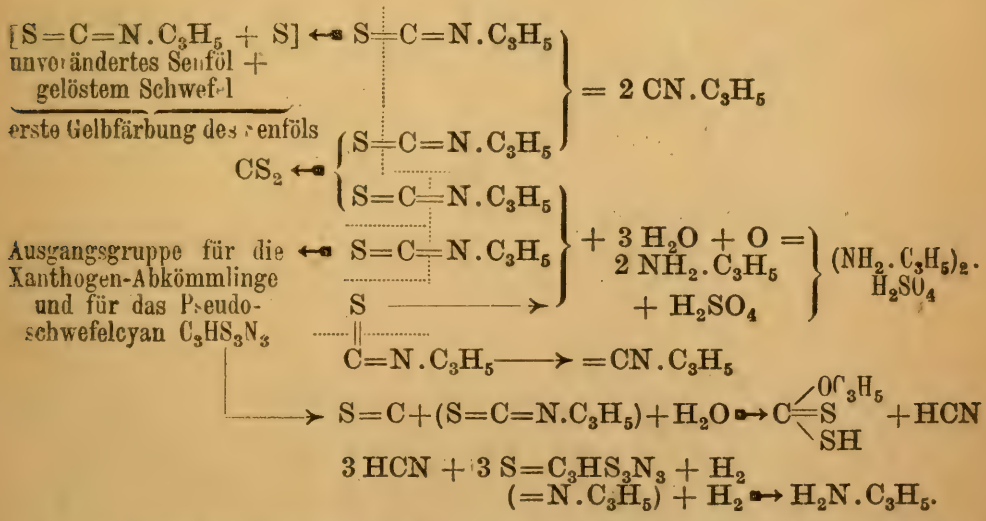
4. die nach 2. abgespaltenen zwei (=N.C_3H_5)-Reste in zwei Moleküle Allylamin $H_2N.C_3H_5$ umgewandelt sind, mit letzteren zu Allylaminsulfat $(H_2N.C_3H_5)_2.H_2SO_4$ zusammentritt. Da diese Umwandlungen jenes Schwefelatoms und der beiden (=N.C_3H_5)-

[1]) Kommentar zur Pharm. Germanica, 2. Band, 1874, S. 507.
[2]) Ann. der Chem. u. Pharm. **125** (1863), S. 272.
[3]) Vgl. Anmerkung 1.

Reste außer einem weiteren Sauerstoffatom auch noch drei Moleküle Wasser erfordern, so geht hieraus hervor, daß neben Luft, d. h. atmosphärischem Sauerstoff, für die Auslösung jener intramolekularen Umwandlungen des Senföls jedenfalls auch Feuchtigkeit mit erforderlich bzw. verantwortlich zu machen ist, während die oxydative Beteiligung des Luftsauerstoffs ihre ungezwungene Erklärung in der unter dem Einflusse des Lichtes sich vollziehenden katalytischen Wirkung unveränderten Senföls findet, dem zweifellos nach Art der Terpene ebenfalls eine ozonisierende Wirkung auf den Luftsauerstoff eigen ist, indem es dabei gleichzeitig zum Teil auch in das oben erwähnte Polymere[1]) übergeht.

5. Der zweite, nach 2. abgespaltene (S=C=)-Rest gibt voraussichtlich die Veranlassung zur Entstehung der zweifellos in der Senfölausscheidung, wenn auch nur spurweise, enthaltenen Xanthogensäureverbindungen, während der dabei nebenher entstehende Cyanwasserstoff (HCN) zufolge seiner Polymerisationsfähigkeit und unter Aufnahme von nach 1. entstehenden drei Schwefelatomen die Bildung des wasserunlöslichen Hauptbestandteils der Senfölausscheidung: des Pseudoschwefelcyans $C_3HS_3N_3$, vermitteln, der bei dieser Reaktion entstehende freie Wasserstoff aber noch die weitere Umwandlung eines der nach 2. entstehenden (=N.C_3H_5)-Reste in Allylamin $H_2N.C_3H_5$ bewirken könnte.

Die nachstehende Zusammenstellung gibt eine formelmäßige Uebersicht über die unter 1. bis 5. entwickelten Umsetzungsmöglichkeiten:



Es erscheint jedoch durchaus wahrscheinlich, daß nebenher auch noch andere Reaktionen als die im vorstehenden angenommenen auftreten. Hierfür spricht vor allem das Vorkommen farbloser Krystalle verschiedener Formen[2]), insbesondere von Tafeln, Prismen und Nadeln in dem Verdunstungsrückstand des wässerigen Auszugs der Senfölausscheidung. So liegt die Entstehung geringer

[1]) S. 25.
[2]) Vgl. S. 20.

Mengen sowohl des in Blättchen krystallisierenden Diallylharnstoffs (Sinapolin), wie des Nadeln bildenden (Mono-) Allylharnstoffs unter der Einwirkung des Lichtes und der katalytischen Wirkung des Senföls gemäß den Gleichungen:

$$\text{I.}\quad \underbrace{2\,SCN.C_3H_5}_{189} + \underbrace{H_2O}_{18} = \begin{matrix} \diagup N<\begin{matrix}C_3H_5\\H\end{matrix} \\ CO \\ \diagdown N<\begin{matrix}C_3H_5\\H\end{matrix}\end{matrix} + CS_2\,(!)$$

$$\text{II.}\quad 2\,SCN.C_3H_5 + 2\,H_2O = \begin{matrix} \diagup N<\begin{matrix}C_3H_5\\H\end{matrix} \\ CO \\ \diagdown NH_2\end{matrix} + \begin{matrix} \diagup OC_3H_5 \\ CS \\ \diagdown SH\end{matrix} \begin{matrix} \nearrow C_3H_5OH \\ \searrow CS_2\,(!)\end{matrix}$$

recht wohl im Bereich der Möglichkeit. Für das Vorhandensein derartiger Harnstoffabkömmlinge spricht auch die oben berichtete Bildung von Kohlendioxyd aus dem wasserunlöslichen Teile der Senfölausscheidung beim längeren Kochen mit Kalilauge. Abgesehen davon, daß die erstere Reaktion zudem nur 9,09 v. H., d. h. für rund 2,0 g (1,89 g) Senföl nur 0,18 g, d. h. wenige Tropfen Wasser für ihr Zustandekommen erfordert, würde auch sie das Auftreten von Schwefelkohlenstoff im Senföl erklären, während die zweite Reaktion den auf das bestimmteste festgestellten Geruch nach Xanthogensäure-Abkömmlingen erklären und außerdem als Folge weiteren Zerfalls jener Allylxanthogensäure sekundär ebenfalls zur Entstehung von Schwefelkohlenstoff führen würde. Schließlich läßt es das Vorkommen jener farblosen Krystalle im Verdampfungsrückstande des wässerigen Auszugs der Senfölauscheidung recht wohl denkbar erscheinen, daß ein Teil des nach 2. bzw. 4.[1]) entstehenden Allylamins gemäß der Gleichung:

$$\text{III.}\quad C_3H_5.NH_2 + HOH = C_3H_5.OH + NH_3$$

in Allylalkohol und Ammoniak zerfällt, und daß das Ammoniak mit unverändertem Senföl weiter in der bekannten Weise unter Bildung von in glänzenden Prismen (!)[2]) krystallisierendem Thiosinamin: $\begin{matrix} \diagup N<\begin{matrix}C_3H_5\\H\end{matrix} \\ CS \\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ reagiert.

Die in den beiden letzten Fällen (Gleichungen II und III) in Frage kommende Mitentstehung von Allylalkohol ($C_3H_5.OH$) würde allein schon deshalb nicht für die Unwahrscheinlichkeit dieser Reaktionen in Anspruch genommen werden können, weil es sich dabei, abgesehen von dem anscheinend tatsächlich in größeren Mengen entstehenden Schwefelkohlenstoff, wie bei allen übrigen oben erörterten Reaktionsmöglichkeiten, nie um Massenwirkungen, sondern, wie die Geringfügigkeit der entstehenden Ausscheidung zeigt, stets nur um minimale Reaktionsansätze handelt.

---

[1]) Vgl. S. 30.
[2]) Vgl. S. 20 und das Mikrobild (c, d) S. 21.

In praktischer Hinsicht ergibt sich schließlich aus der vorliegenden Untersuchung, daß Senfölbezüge stets nur in gut gereinigte und vor allem auch sorgfältigst getrocknete Standgefäße aus lichtdichtem — am besten sogenanntem edelgrünem[1]) — Glase übergeführt oder doch zum mindesten vor Licht und außerdem auch sorgfältig vor Feuchtigkeit und Luft geschützt aufbewahrt werden sollten: Forderungen, denen am sichersten durch Verteilen des Vorrats alsbald nach dem Bezuge auf kleine, völlig angefüllte und sorgfältig verschlossene Einzelgefäße Rechnung getragen werden dürfte.

Beiträge zur Kenntnis der wirksamen Bestandteile des Hirtentäschelkrautes (Herba Capsellae Bursae Pastoris).

Von H. Boruttau und H. Cappenberg in Berlin[2]).

Mit 8 Kurven im Text.

(Eingegangen den 10. XII. 1920.)

Dem Wortlaut der Preisaufgabe zufolge hatten wir hinsichtlich der Frage nach den wirksamen Bestandteilen der Capsella Bursae Pastoris an vorhandene ältere Untersuchungen anzuknüpfen. Die Literatur über die Droge und die Geschichte ihrer Anwendung und Erforschung ist ziemlich vollständig angegeben in einer Veröffentlichung von C. Grimme in Hamburg in No. 23 und 24 des 60. Jahrganges der „Pharmazeutischen Zentralhalle“ vom 5. und 12. Juni 1919. Ernsthaft in Betracht für die Frage nach den wirksamen Bestandteilen kommen eigentlich nur die Veröffentlichungen im Jahrgang 1888 der „Pharmazeutischen Zeitung“: erstens die

[1]) Vgl. H. Kunz-Krause: „Müssen Tinkturen klar und ohne Bodensatz sein“, Apotheker-Zeitung 1903, S. 11.

[2]) Diese Arbeit wurde der Deutschen Hortus-Gesellschaft als Beitrag zur Bearbeitung der von ihr gestellten Preisaufgabe — Isolierung der wirksamen Bestandteile des Hirtentäschelkrautes — eingesandt und ist von ihr in der Vorstands-Sitzung vom 28. Oktober 1920 zwar nicht mit dem vollen Preise, aber mit einem Betrage zur Anerkennung der aufgewendeten Mühe und geleisteten wissenschaftlichen Arbeit ausgezeichnet worden, wobei der Wunsch ihrer Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift und die Hoffnung ihrer Weiterführung zum Ausdruck gebracht wurde.

beiden Mitteilungen von E. Bombelon (dortselbst Jahrgang 33, S. 53 und 151 und f.) über die Ergebnisse seiner Versuche, die Natur der wirksamen Stoffe festzustellen; und zweitens die an seine erste Mitteilung anknüpfende Darstellung Th. Husemann's (ebenda S. 91 und 92), die, wie alle Arbeiten dieses hochverdienten Pharmakologen, historisch und kritisch musterhaft ist. Noch heute können wir uns seinen Ausführungen unbedingt anschließen, wenn er sagt, daß Gerbstoffe, die in anderen Pflanzen in soviel größeren Mengen vorhanden sind als gerade im Hirtentäschelkraut, für die eigentümlichen, von den neueren Untersuchern, besonders Groeber[1]) und Windrath[2]) mit vollem Recht denjenigen des Mutterkorns gleichgeachteten „hämostyptischen" Wirkungen gar nicht in Betracht kommen, ... und daß das in den Samen der Pflanze nachgewiesene, von Bombelon für die blutstillende Wirkung der Extrakte mit herangezogene Senföl „zwar vielleicht so wirken kann, daß der Paralyse und Erweiterung der Gefäße (bei der bekannten hautrötenden, entzündungerregenden Aktion) eine Verengerung vorausgeht, wenn kleine Dosen in Anwendung kommen", .. ebenso wie auch „das ganz ähnlich wirkende Terpentinöl als Blutstillungsmittel dient", ... daß aber das alles „bis jetzt graue Theorie" sei!

Wir haben gefunden und werden noch näher darauf zurückkommen, daß der aus Extrakten der Droge mit Bleiessig und Ammoniak zu gewinnende Niederschlag, welcher nach Bombelon die wirksame „Bursasäure" enthalten sollte, mindestens nur wenig wirksame Stoffe enthält; diese gehen vielmehr gerade in das Filtrat vom ammoniakalischen Bleiniederschlag über. Die von dem neuesten Bearbeiter der Bursafrage O. Tunmann („Apotheker-Zeitung" Jahrgang 32, S. 550; 1917) ausgesprochene Deutung der Wirkung der Bursa Pastoris als einer sogenannten Kombinationswirkung, an der sehr verschiedene Körper teilnehmen, erscheint an sich kaum anfechtbar; der von ihm angenommene Einfluß der von ihm gefundenen Mineralstoffe und organischen Säuren klingt aber gerade für die typische Mutterkornwirkung sehr unwahrscheinlich. Nachdem wir Gelegenheit haben, diese Wirkung auch klinisch dauernd zu beobachten und sicherzustellen, hielten wir es vielmehr für das nächstliegende, folgenden Spezialfragen unmittelbar nachzugehen: 1. Sind etwa dieselben oder ähnliche Stoffe im Hirtentäschelkraut vorhanden, wie wir sie einesteils für die Wirkung des Mutterkorn verantwortlich machen, seitdem sie besonders von den englischen Pharmakologen in diesem nachgewiesen sind, — wie sie aber auch in einigen anderen ähnlich wirkenden, zum Teil in der Volksmedizin benutzten Pflanzen vorkommen? Und: 2. Kommen etwa Alkaloide in Frage, wie sie aus der neueren exotischen Wettbewerberin des Mutterkorns, der Hydrastis canadensis isoliert und in ihrer chemischen Konstitution aufgeklärt worden sind, wobei auch Zusammenhänge mit den Alkaloiden des Opiums hervortraten? Aus deren Zahl gibt ja das Narkotin als Abspaltungs-

[1]) Therap. Monatsh. 1915, S. 256.
[2]) Apoth.-Ztg. Bd. 32, S. 70/71 (1917).

produkt das Kotarnin, welches ebenso wirksam als Hämostypticum ist wie das ihm ganz nahestehende Hydrastinin, das Spaltungsprodukt des Hydrastins.

Wir verhehlen uns keineswegs, daß die Zahl und Natur der „wirksamen" Bestandteile des Mutterkorns noch lange nicht vollständig aufgeklärt ist, haben aber die Ueberzeugung, daß als wesentlich für die therapeutische Verwendung nur Stoffe zweier Gruppen in Betracht kommen: erstens der „proteinogenen Amine" — und zweitens der Cholinbasen.

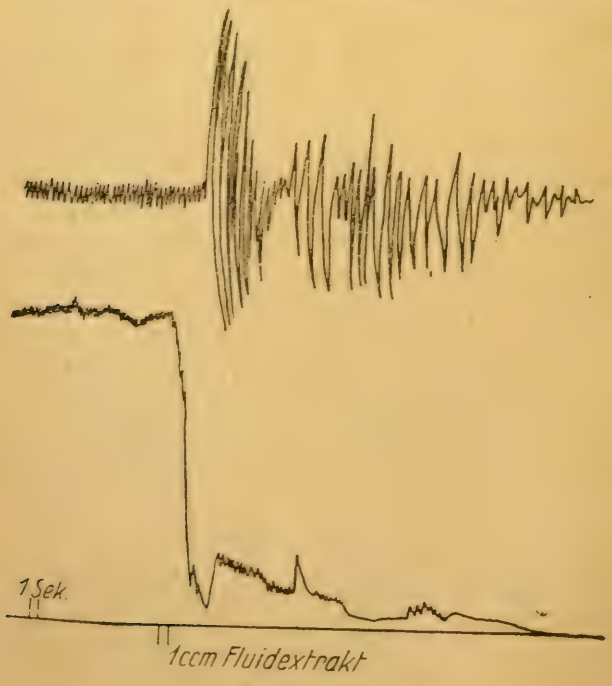
In diesen beiden Richtungen haben sich vorwiegend unsere Arbeiten bewegt, die wir aus äußeren Gründen erst ziemlich um die Mitte der Jahresfrist beginnen konnten, die von der preisausschreibenden Gesellschaft zur Bewältigung der Preisaufgabe gesetzt ist. Schon darum sind wir uns völlig bewußt, daß wir überhaupt nur einen Bruchteil der sich aufdrängenden Einzelfragen zu beantworten versuchen konnten, und daß diese Antworten sehr unvollständig geblieben sind. Was sich uns aber aus unseren Erfahrungen als Ueberzeugung ergeben hat, ist, daß die Verhältnisse bei der Bursa Pastoris sicher nicht viel einfacher, vielleicht noch verwickelter liegen als beim Mutterkorn, daß vielleicht auch von uns nicht erkannte neue, bisher unbekannte chemische Körper in ihr enthalten sind (analog wie es seinerzeit bei Hydrastis canadensis der Fall war), — so daß selbst die ganze Jahresfrist zur Lösung der Aufgabe nur für jemanden gereicht haben kann, der seine ganze Arbeitskraft ihr widmen konnte, was für uns leider nicht der Fall war, da wir in der Hauptzeit dienstlich bzw. geschäftlich in Anspruch genommen sind, — der außerdem umfangreichere Mittel und Arbeitsräume zur Verfügung hat als wir. Wir müssen es darauf zurückführen, daß wir nicht in Mengenverhältnissen arbeiten konnten, die die „Gewinnung größerer Mengen der isolierten Stoffe" gestatteten, so daß den Preisrichtern eine eingehende Nachprüfung unserer Ergebnisse daran möglich wäre. Wir erinnern daran, daß auch die mit größeren Mitteln arbeitenden englischen Forscher im allgemeinen nur die zur Analyse und physiologischen Kontrolle unmittelbar nötigen Mengen wirksamer Stoffe bei ihren bemerkenswerten Arbeiten über das Mutterkorn isolieren konnten! Wenn wir somit unsere Einsendung nur als Beitrag zur Lösung betrachtet wissen wollen, so erklären wir hiermit, daß, wenn im Falle Nichtvorliegens weitergehender Lösungsversuche das Preisgericht einen weiteren Termin zur Bearbeitung der Preisfrage setzen sollte, wir die Ergebnisse unserer weiteren Versuche über Bursa Pastoris bis zum Ablauf der neuen Frist gleichfalls einsenden werden!

Da hinsichtlich der zweiten der beiden oben genannten Gruppen unsere Ergebnisse vollständiger, sicher und endgültig sind, sei mit ihrer Darstellung hier begonnen. Nachdem die Gegenwart von Cholin im Mutterkorn bereits 1885 durch Boehm[1]) und 1887

[1]) Arch. f. experim. Pathol., Bd. 19, S. 60 (1885).

durch Brieger[1]) nachgewiesen worden ist, seine große Verbreitung im Pflanzenreich durch eine Reihe von Phytochemikern (E. Winterstein, G. Trier u. a.) sichergestellt ist, hat neuestens Tunmann (a. a. O.) angegeben, daß auch bei der Capsella Bursae Pastoris „seine mikrochemischen Vorversuche, ausgeführt an getrockneten Pflanzen im Herbst 1914, auf einfache Basen („Cholin") hinwiesen".

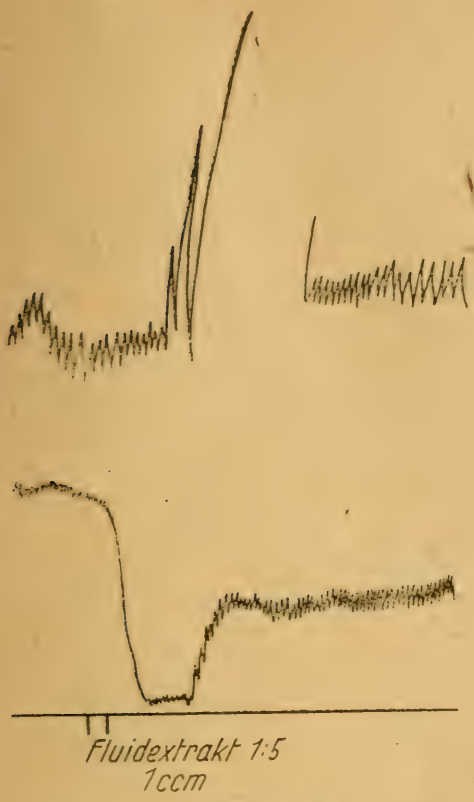
Wir wurden bereits durch unsere ersten pharmakologischen Versuche am warmblütigen Tier und die Kenntnis der gleich zu erwähnenden Spezialliteratur zu der Ueberzeugung gedrängt, daß ein einfacher Cholinester, wahrscheinlich Acetylcholin, bei der spezifischen Wirkung unserer Droge hervorragend beteiligt sein muß. Einspritzung von ½ bis 1 ccm eines mit beliebigem Extraktionsmittel[2]) aus der Droge im Verhältnis 1 : 1 bereiteten Fluidextraktes, gleichgültig, ob unverdünnt oder mit einer größeren Menge isotonischer Salzlösung verdünnt, unmittelbar in eine Vene bei einem Kaninchen von 1—2 kg führt binnen wenigen Sekunden zum Tode des Tieres unter den Erscheinungen sofortigen steilen Abfalls des manometrisch registrierten Blutdruckes und unmittelbar anschließenden asphyktischen Krämpfen der Atmungs- und übrigen Skelettmuskulatur. Noch weitgehende Verdünnungen der Extrakte bewirken gewaltiges Absinken des Blutdruckes, Pulsverlangsamung und Abschwächung der Herzsystolen, von denen sich das Herz allmählich erholt und das Tier am Leben erhalten werden kann, wenn ausgiebig für künstliche Atmung gesorgt wird. Diese fulminanten tödlichen oder lebensbedrohlichen Erscheinungen



Kurve 1.

[1]) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 11, S. 184 (1887).
[2]) Genaueres siehe unten.

werden nun fast völlig ausgeschaltet, wenn dem Tier zuvor eine nicht zu kleine ($^1/_5$ bis 1 mg) Dosis Atropin einverleibt worden ist! Siehe für das bisher Berichtete die beiliegenden, von den Originalen durchgepausten Kurven No. 1 bis 3*). Wird einem Tier, das unter



Kurve 2.

Kurve 3.

der Wirkung der intravenösen Einspritzung des Hirtentäschelextrakts steht, die Bauchhöhle geöffnet, so gewahrt man stürmische peristaltische und Pendelbewegungen des gesamten Darmrohres. Wird nach dem Vorgange von Magnus eine ausgeschnittene

---

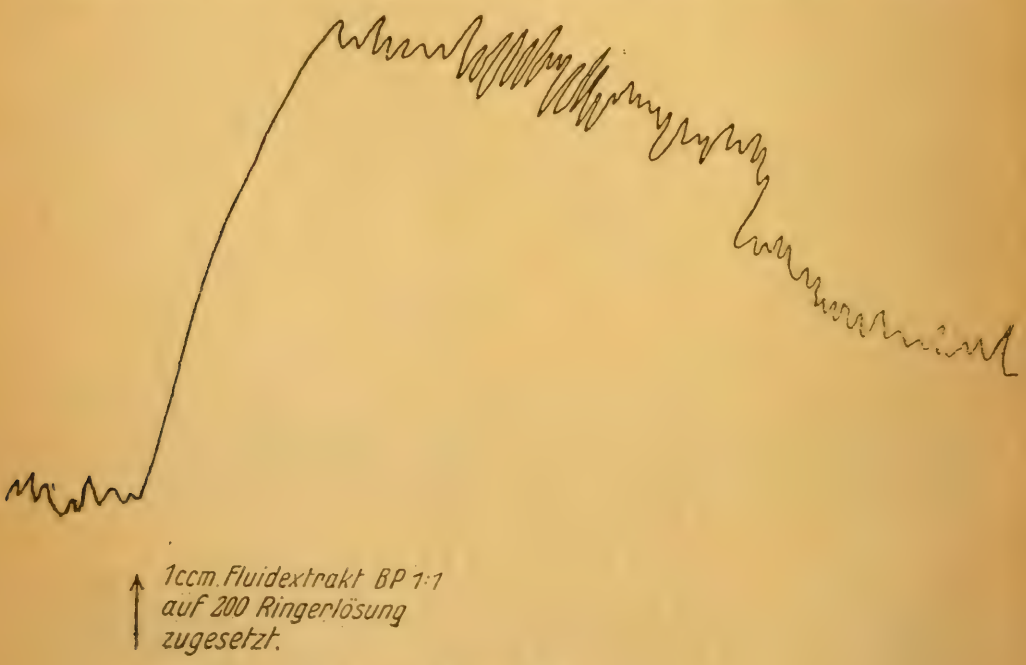
*) Zu den Kurven.

Die Kurven 4a und b sind Verzeichnungen der spontanen Kontraktionen eines ausgeschnittenen Uterushorns eines nichtgraviden Meerschweinchens in sauerstoffdurchperlter Ringerlösung mit Traubenzuckerzusatz bei 37°. Starke Vergrößerung durch langen Schreibhebel. Geschwindigket der Schreibfläche: 1 mm in 3 Sekunden.

Alle übrigen Kurven zeigen den Blutdruck (aus der art. Carotis mit Hg-Manometer verzeichnet) von Kaninchen von 1 bis 1½ kg Körpergewicht (Kurve 1 etwas größeres Tier) an; oben darüber sind die Atembewegungen mit einem einfachen Stethographen mit Luftübertragung markiert: Inspirationszacken aufwärts. Die gerade Linie zu unterst ist die Abszissenachse des Blutdrucks mit Angabe des Längenwertes für 1 Sekunde, sowie Markierung der Einspritzung in die Vena iugularis.

Die Kurven sind Ausschnitte aus einem großen Material.

Schlinge vom Dünndarm eines Kaninchens in körperwarmer, von Sauerstoff durchperlter Ringer scher Lösung beobachtet, so kann man die Verstärkung der Bewegungen und Verkürzung der Schlinge auf Zufügung weniger Tropfen des Extraktes erkennen. Zur graphischen Verzeichnung dient am besten nach dem Vorgang von Guggenheim und Loeffler[1]) ein Stück Meerschweinchendarm (auch Mäusedarm ist nach E. Laqueur brauchbar); und mit genau der gleichen hierzugehörigen Apparatur läßt sich auch am ausgeschnittenen Uterus vom Meerschweinchen zeigen, daß schon geringe Mengen des Fluidextraktes von Capsella Bursae Pastoris den Tonus (Grad mittlerer Zusammenziehung) des Organs sofort gewaltig verstärken: siehe Kurve 4a. Aehnliche Ergebnisse haben in Versuchen mit besonders hergerichteten Extrakten bereits 1915 Groeber („Bursal“ [2])) und 1918 A. Loewy („Styptisat“ Bürger [3])) veröffentlicht, ohne indessen hinsichtlich der chemischen Natur des oder der wirksamen Stoffe zu irgendeiner bestimmten Vorstellung zu gelangen: Groeber ist vom richtigen Wege abgelenkt worden, dadurch, daß er bei der intravenösen Einspritzung auch bereits eine Blutdrucksenkung fand, diese aber auf das Vor-

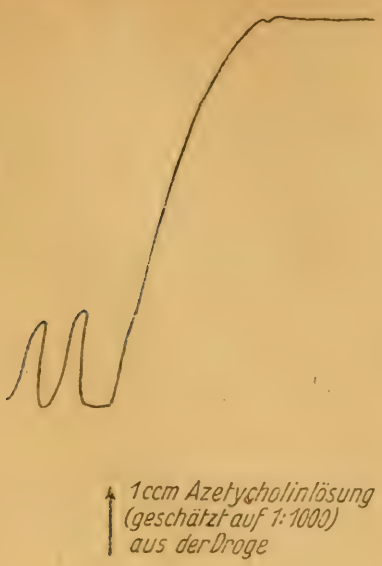


Kurve 4a.

handensein von Kalisalzen zurückführen zu sollen glaubte. Daß dies nicht richtig sein kann, ersahen wir daraus, daß unsere Extrakte bereits in Verdünnungen ganz gewaltige Blutdrucksenkung gaben, deren Kaligehalt viel zu gering ist, um dafür verantwortlich

[1]) Biochemische Zeitschrift Bd. 72, S. 303 ff. (1915).
[2]) Therapeutische Monatshefte 1915, S. 256.
[3]) Zentralblatt für Gynäkologie 1918, Heft 51.

gemacht zu werden. Anderseits ist die tonuserhöhende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes und des Uterus derart intensiv,



Kurve 4 b.

wie sie nach den Ergebnissen der bisher vorliegenden Forschungen nur drei Stoffen zukommt. Dies sind:

1. Bisher noch nicht genauer chemisch definierte Gemenge wirksamer Stoffe des Hirnanhanges („Hypophysine" nach Führer, als Sulfatlösung im Handel — Höchster Farbwerke; auch enthalten im Pituitrin, Pituglandol, Coluitrin und anderen Handelspräparaten); sie wirken nach H. Boruttau und P. Niculescu[1]) weit weniger stark tonussteigernd als die entgegengesetzte, erschlaffende Wirkung ausmacht, die nach L. Adler's Untersuchungen dem wirksamen Stoff der Nebenniere — Adrenin, Suprarenin, Adrenalin usw., näheres siehe weiter unten — am ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus (gleichgültig, ob virginell oder trächtig) ausschließlich zukommt: noch in 80fach stärkerer Verdünnung wirkt eine Suprareninlösung ebenso stark erschlaffend als eine Pituglandol- usw. Lösung tonussteigernd.

2. Dagegen überwiegt die tonussteigernde Wirkung des Histamins (Imidazolyl-Aethylamins) auf das genannte Objekt dermaßen, daß es noch in zehnfach stärkerer Verdünnung die erschlaffende Wirkung des Nebennierenstoffes kompensiert (Boruttau und Niculescu).

Solches Ueberwiegen gilt augenscheinlich auch, nach den Kurven von Guggenheim und Löffler und nach Erfahrungen, die wir mit selbst synthetisch dargestelltem Material gemacht haben, für den dritten Körper, das Acetylcholin. Dafür, daß die intensive tonussteigernde Wirkung auf Darm und Uterus und die blutdruckerniedrigende Wirkung, welche

[1]) Ztschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 15 (1914).

Hirtentäschelkraut-Auszüge im pharmakologischen Versuch erkennen lassen, auf der Gegenwart von Acetylcholin beruht, sprechen auch alle Einzelheiten der Wirkung auf den Kreislauf, die durch die grundlegenden Arbeiten von Hunt und seinen Mitarbeitern festgestellt worden sind. Die blutdruckerniedrigende Wirkung, die nach Hunt und Taveau[1]) noch durch über hundertmal so kleine Mengen des Cholinesters erzeugt werden kann, als die kleinsten blutdrucksteigernden Adrenindosen sind, nämlich durch ein zweihundertmillionstel Gramm Acetylcholin bei einem Kaninchen mittleren Körpergewichts, beruht nicht auf peripherischer oder zentral innervierter Gefäßerweiterung, sondern auf einer durchaus derjenigen des Muskarins ähnlicher Wirkung auf das Herz. Dafür spricht schon ihre (allerdings, wie auch wir durchaus bestätigen können, bei größeren Dosen nie vollständige) Aufhebung durch Atropin. Auch bei intravenöser oder direkt intrakardialer Einspritzung des Esters beim Frosch, ja auch äußerlichem Benetzen des Froschherzens erhält man „Muskarinstillstand" (Stillstand in Diastole wie bei stärkster Vagusreizung) bzw. in verdünnteren Lösungen Verlangsamung der Schlagfolge, welche Erscheinungen durch darauffolgende Atropinapplikation aufgehoben werden[2]). Ebenso wirken Extrakte der Capsella Bursae Pastoris; daß in ihnen Acetylcholin enthalten ist, schien uns kaum mehr auszuschließen, nachdem dieser Körper als ein „wirksamer Bestandteil" des Mutterkorns selbst von den um die Erforschung dieser Droge so verdienten englischen Forschern des Burroughs & Welcome'schen wissenschaftlichen Laboratoriums tatsächlich nachgewiesen und aus Extrakten des Mutterkorns rein dargestellt worden ist, die nach Dale's Erfahrung die muskarinartige Herzwirkung am Tier manchmal in höherem, manchmal in geringerem Grade ausüben.

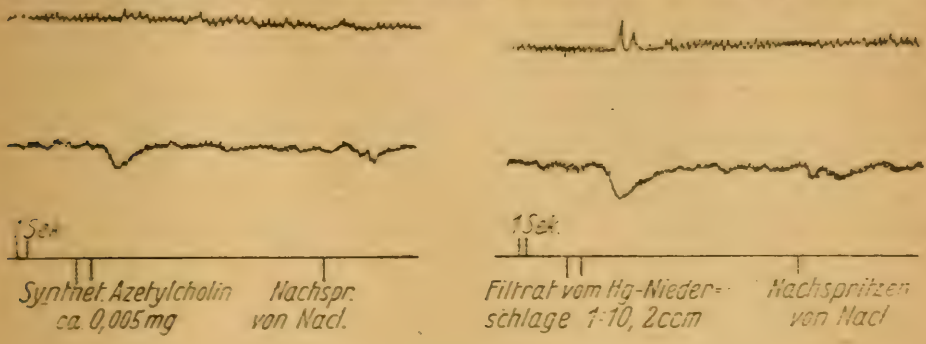
Die hauptsächlich in Betracht kommende Arbeit von A. J. Ewins („Biochemical Journal", Bd. 8, S. 44 bis 49; Februar 1914) diente uns als Richtschnur bei unseren Bestrebungen, Acetylcholin in den Bursa-Extrakten nachzuweisen und womöglich daraus zu isolieren.

In Vorversuchen, die ebensogut mit Extrakten gelangen, die aus der Droge durch Perkolation oder mehrfache Extraktion gewonnen waren, mit Spiritus höheren oder geringeren Grades, mit reinem Wasser, mit Aceton oder endlich Gemischen aller drei Lösungsmittel, fällten wir kleinere Mengen Fluidextrakt nach Maßgabe der von Ewins eingehaltenen Verhältnisse mit Sublimatlösung so lange, bis kein Niederschlag mehr auftrat. Dann filtrierten wir ab, wuschen gründlich mit Wasser nach, leiteten in das gesammelte Filtrat mit Waschwässern Schwefelwasserstoff ein, filtrierten vom ausgeschiedenen Schwefelquecksilber ab, wuschen nach, verjagten aus dem Filtrat plus Waschwasser den überschüssigen Schwefelwasserstoff mittels Luftstromes, entfernten den Säureüberschuß mit Soda nahezu vollständig (alkalische Reaktion muß

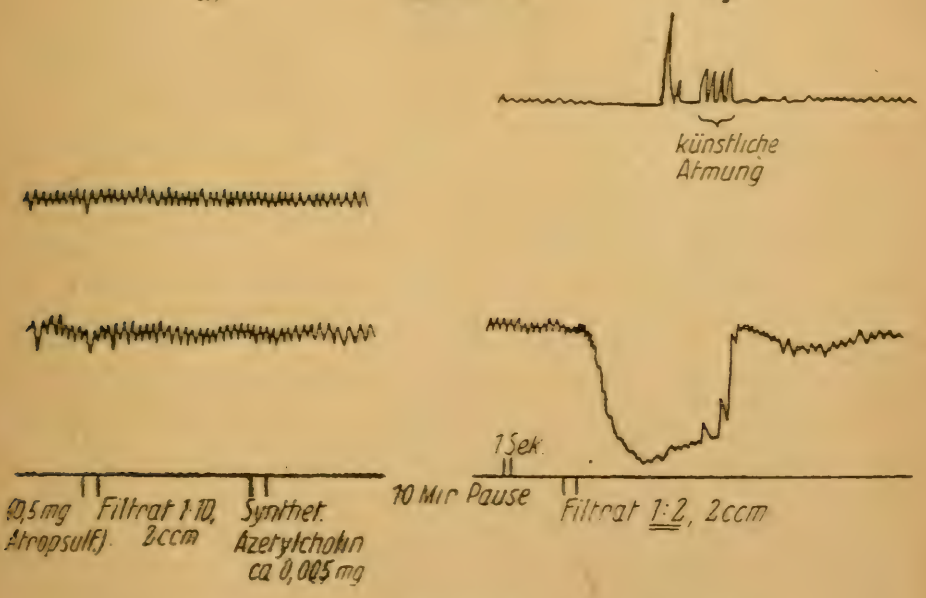
[1]) Bulletin of the Hygienic Lab. No. 73 (Public Health Service), Washington, March 1911.

[2]) Schon Loewy (a. a. O.) hat offenbar ähnliches am Frosch bei subkutaner Injektion großer Dosen gesehen!

wegen der Zersetzlichkeit des Cholinesters vermieden werden) und engten im Vakuum bei gelinder Wärme zu dünnem Sirup ein. Dieser gab, wovon Kurve 5 ein Beispiel gibt, die typische Blutdruckerniedrigung des Acetylcholins, die nach Atropinisierung fast verschwindet (Kurve 6). Ewins gibt nun in seiner Arbeit an, daß der Quecksilberniederschlag „unwirksam" sei (für Mutter-



a) Kurve 5. b)



a) Kurve 6. b)

kornextrakte), womit er offenbar meint, daß nach Entfernung des Quecksilbers aus ihm die muskarinartige Wirkung nicht mehr zu erhalten gewesen sei, nicht aber, daß überhaupt keine physiologische Wirkung mehr ausgeübt wurde. Wenigstens mußten wir für die noch unbekannten wirksamen Stoffe unserer Droge voraussetzen, daß vielleicht irgendwelche vom Sublimat mitgefällt wurden. Deshalb zersetzten wir den in reines Wasser eingetragenen Niederschlag mittels Schwefelwasserstoff, filtrierten vom Schwefelquecksilber ab, wuschen nach, verjagten aus gesammeltem Filtrat plus Waschwasser den überschüssigen Schwefelwasserstoff im Luft-

strome und engten wieder unter Säureabstumpfung zum dünnen Sirup ein. Dieser Sirup gab nun die Millon'sche Probe und, Kaninchen intravenös eingespritzt, recht deutliche Blutdrucksteigerung, die sogar in einem Falle von recht langer Dauer, und ähnlich der Wirkung der Hypophysine, mit Pulsverlangsamung verbunden war.

Wir erhielten hierdurch neben der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Acetylcholin die Gewißheit, daß noch eine Gruppe blutdrucksteigernder — wahrscheinlich gefäßverengernder Stoffe — in unserer Droge vorhanden ist, die aus den ursprünglichen Extrakten bei Sublimatfällung mit dem Quecksilberniederschlag mitgerissen wird, denen aber auf Grund der bis jetzt im Mutterkorn und anderen Pflanzen gelungenen Isolierungen „proteinogener Amine" noch auf dem Wege direkter Isolierungsversuche nachzugehen war. Ueber die Ergebnisse dieser Versuche wird weiter unten berichtet. Hier ist zunächst mitzuteilen, wie es uns gelungen ist, das Acetylcholin zusammen mit Cholin (und vielleicht anderen zur Cholingruppe gehörigen Stoffen, was allerdings nicht wahrscheinlich ist) aus der Droge zu isolieren, zu identifizieren und ihren ungefähren Gehalt an diesen Stoffen zu schätzen, womit auch ein Weg zur Wertigkeitsbestimmung gegeben ist.

1500 g Fluidextrakt 1 : 1 wurden im Vakuum auf 400 ccm eingedampft und mit wässeriger Quecksilberchloridlösung (1 auf 16) versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Dazu wurden angewandt 1200 ccm Lösung gleich 70 g $HgCl_2$. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff vom überschüssigen Quecksilber befreit, das Filtrat vom Schwefelquecksilber mit Sodalösung soweit versetzt, daß es schwach sauer blieb, und im Vakuum zu einem dünnen Extrakt eingedampft. Dieses wurde in 94%igen Alkohol eingegossen und der Niederschlag nach zwölfstündigem Stehen abfiltriert. Das alkoholische Filtrat nebst Waschalkohol wurden abdestilliert, der Rückstand im Vakuum getrocknet und in 50 ccm Methylalkohol gelöst; der (im Gegensatz zu den Erfahrungen Ewins beim Secale cornutum) hierbei verbleibende Rückstand wurde nach Auswaschen mit Methylalkohol durch Abfiltrieren entfernt. Die methylalkoholische Lösung wurde mit 300 g absolutem Alkohol gefällt. Weiterer Zusatz von Aethylalkohol bewirkte keine Fällung mehr. Zum Filtrat von diesem Niederschlag wurde alkoholische Quecksilberchloridlösung (1 plus 3) gegeben, 48 g, wovon soviel nötig war, als 12 g Sublimat enthielt. Nach mehrtägigem Stehen (besser als nur zwölfstündiges, wie Ewins angibt, weil der das Acetylcholin enthaltende Niederschlag sich nur sehr langsam absetzt!) wurde der Quecksilberniederschlag, der die Cholinkörper enthält, abfiltriert, getrocknet, fein zerrieben und mit je 150 ccm heißem Wasser viermal ausgelaugt, der Rückstand durch Filtration entfernt. Das Filtrat setzte beim Erkalten geringe Mengen eines Niederschlages ab, der abfiltriert wurde (Cholin enthielt? !). Das klare Filtrat wurde im Wasserbade bis auf 40 ccm eingeengt, wobei eine krystallinische Fällung entstand, die nach dem Abkühlen abfiltriert wurde; sie bestand aus Quecksilber-Cholinverbindungen. Sie wurde getrocknet, mit Wasser nach

feinem Zerreiben gut ausgeschlämmt und mittels durchgeleiteten Schwefelwasserstoffes zersetzt, was mehrfach wiederholt wurde. Filtrate plus Waschwässer wurden im Luftstrome vom überschüssigen Schwefelwasserstoff befreit und die stark saure Lösung mit frisch gefälltem Silberkarbonat behandelt, bis zur Chlorfreiheit des Filtrats. Das Silber hält freies Cholin als Silberdoppelsalz zurück! Der Silberüberschuß wurde aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff entfernt, letzterer mit Luft verjagt, die schwach alkalische Lösung mit Weinsäurelösung neutralisiert und eine der dazu nötigen gleiche Menge Weinsäure zugefügt.

Die so erhaltene schwach saure Lösung wurde im Vakuum bei 60—70° zur Trockne gebracht und der Rückstand mit absolutem Alkohol erschöpft. Das alkoholische Filtrat wurde bis auf 15 ccm eingeengt und zwei Tage stehen gelassen; das ausgeschiedene saure weinsaure Cholin (Methode von Honda 1911, zit. nach Ewins) wurde abfiltriert: Ausbeute im ganzen 1,54 g.

Es konnte identifiziert werden:

1. durch die Quecksilberchloridverbindung: Schmelzpunkt + 249°,
2. durch die Platinchloridverbindung: Schmelzpunkt + 245°,
3. durch die Stickstoffbestimmung:

gefunden:	berechnet für $C_5H_{14}NO.C_4H_5O_6$:
N 5,4	5,53%

Das alkoholische Filtrat vom weinsauren Cholin wurde nach Konzentrierung bei 40—50° mit alkoholischer Platinchloridlösung ausgefällt. Die Menge der getrockneten Platindoppelsalze betrug 1,49 g. Diese Platinchloridverbindungen wurden zur Trennung der einzelnen Komponenten mit 70%igem Alkohol ausgelaugt, in welchem das Doppelsalz des Acetylcholins sich ziemlich leicht löst, besonders in schwach erwärmter (30—40°) Flüssigkeit, während Cholinplatinchlorid nahezu ungelöst bleibt. Diese Methode eignet sich zur Trennung besser, als die Fällung des Acetylcholin-Platinchlorids aus wässeriger Lösung bei 35°, welche mangelhaft ist und Verluste ergab. Aus der alkoholischen Lösung wird das Acetylcholinplatinchlorid durch vorsichtiges Abdunsten bei 30—40° unzersetzt erhalten, in Gestalt wenig gefärbter nadelförmiger Krystalle, welche das Bestreben haben, sich rechtwinklig zu kreuzen, als rudimentäre Kreuze eigentümliche, manchmal in Spieße auslaufende Formen zu bilden (die wohl den von Ewins geschilderten unregelmäßigen Polyedern entsprechen), auch sich zu Kamm- und Staketformen zu gruppieren, und von den orangefarbenen monoklinischen Prismen des Cholinplatinchlorids leicht zu unterscheiden sind. Von letzterem fanden sich, obwohl die Hauptmenge des Cholins schon als weinsaures Salz abgetrennt war, im Rückstande der Alkoholauslaugung noch bedeutende Mengen, die aus wenig Wasser durch Fällung mit dem dreifachen Alkoholvolum umkrystallisiert, gereinigt und getrocknet wurden.

Die von den beiden Platindoppelsalzen gewonnenen Mengen reichten zur Platinbestimmung, zur Stickstoffbestimmung und zum Tierversuch.

Die Platinbestimmung ergab:

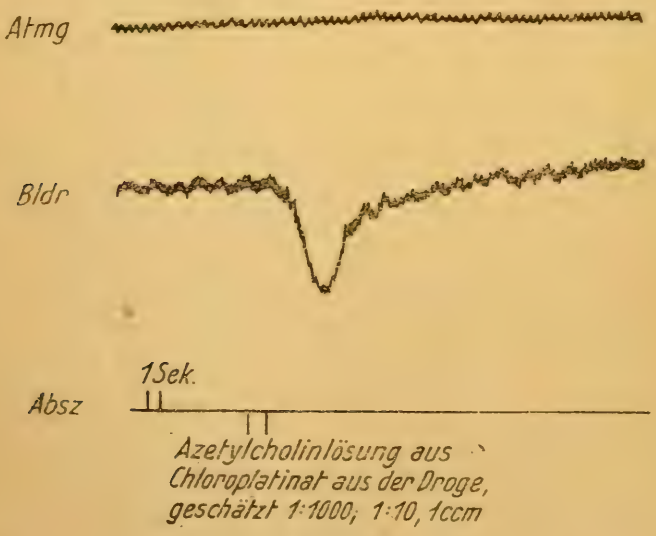
für Acetylcholin-Platinchlorid gefunden . 28,75% Pt,
für $(C_7H_{16}NO_2Cl)_2PtCl_4$ berechnet . . . . 27,90% Pt,
für Cholinplatinchlorid gefunden . . . . 31,25% Pt,
für $(C_5H_{14}NOCl)_2PtCl_4$ berechnet . . . . 31,68% Pt.

Zur Stickstoffbestimmung wurden gewogene Mengen der Platinsalze mit Chlorkalium zersetzt, eingedunstet, mit Alkohol erschöpft und die gesammelten Alkoholextrakte nach Kjeldahl analysiert.

für Acetylcholin-Platinchlorid gefunden . . 3,00% N,
für $(C_7H_{16}NO_2Cl)_2PtCl_4$ berechnet . . . . 4,09% N,
für Cholinplatinchlorid gefunden . . . . . 3,68% N,
für $(C_5H_{14}NOCl)_2PtCl_4$ berechnet . . . . . 4,55% N.

Die Differenzen des N fallen der unvollkommenen Bestimmungsmethode zur Last, die bei späterer Wiederholung durch die Verbrennung ersetzt werden soll.

Eine Probe Acetylcholinplatinchlorid wurde für sich in Wasser gelöst, mit überschüssigem Kaliumchlorid zur Trockne abgedunstet, der Rückstand mit absolutem Alkohol erschöpft, der Alkohol aus dem Filtrat abgedunstet, das Extrakt in destilliertem Wasser gelöst und mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt einem Kaninchen intravenös eingespritzt. 1 ccm einer etwa einpermilligen Lösung entsprechend gab die in Kurve 7 sichtbare Blutdrucksenkung und die Uteruswirkung der Kurve 4b.



Kurve 7.

Das Acetylcholin dürfte, wie die Pt- und N-Werte zeigen, noch nicht völlig rein isoliert sein; möglich daß Cholin und noch andere Cholinverbindungen gegenwärtig sind oder sonstige Verunreinigungen ihm anhaften. Beim Versuch, es aus geringen Mengen der erhaltenen Lösungen als Chlorid zur Krystallisation zu bringen, zersetzt es sich sehr leicht, ebenso wie es beim Stehen mit geringen Mengen überschüssigen Alkalis schnell seine Wirksamkeit einbüßt.

Wir haben es, gleich dem Cholin, mit überschüssiger Weinsäure als Bitartrat zu isolieren versucht und den Stickstoff des erhaltenen Produktes bestimmt:

für Acetylcholinbitartrat gefunden . . . . 4,40% N,
für $C_7H_{16}NO_2.C_4H_6O_6$ berechnet . . . . . 4,74% N.

In besonders hierauf gerichteten Versuchen hat es sich gezeigt, daß die Basen der Cholingruppe sich aus Fluidextrakten bzw. konzentrierten Auszügen der Droge direkt durch Fällung mit alkoholischer Platinlösung gewinnen lassen, ohne vorherige Abtrennungsmethoden mit Blei-, Quecksilber- oder Barytsalzen usw. Wir verfuhren demgemäß folgendermaßen:

30 ccm Fluidextrakt 1 : 1 werden mit 70 ccm Spiritus von 95% gemischt und die Mischung mit 1%iger alkoholischer Platinchloridlösung völlig ausgefällt; hierzu werden 120—150 ccm der 1%igen Lösung benötigt; die krystallinische goldgelbe Fällung wird nach ein- bis zweitägigem Stehen abfiltriert, auf dem Filter getrocknet und erst mit wenig kaltem Wasser ausgelaugt, welches das Cholinplatinchlorid löst, das Acetylcholinplatinchlorid jedoch ungelöst läßt. Das Filtrat (ev. nach nochmaliger Ausfällung durch Zusatz der dreifachen Alkoholmenge und abermalige Filtration!) wird in tariertem Schälchen bei 30—40° eingedunstet, der Trockenrückstand zwei Stunden bei 100° nachgetrocknet und gewogen. Das rückständige Acetylcholinplatinchlorid wird in heißem Wasser gelöst, die filtrierte Lösung in tariertem Schälchen bei 30—40° abgedunstet, zwei Stunden bei 100° nachgetrocknet und gewogen.

Wir erhielten so eine Ausbeute von 4—4,5% des Extraktes bzw. des gleichen Gewichtes der Droge an Platinaten, und zwar nach roher Schätzung aus der fraktionierten Krystallisation, etwa zur Hälfte Acetylcholin- und zur Hälfte Cholindoppelsalz. Da der Gehalt der Doppelsalze an Basen beim Cholinplatinchlorid 20%, beim Acetylcholinplatinchlorid 21% beträgt, würde das einem Gehalt der Droge von nicht weniger als 0,42% Acetylcholin[1]) entsprechen. Für einen hohen Gehalt spricht die eingangs erwähnte fulminante Muskarinwirkung der intravenösen Extraktinjektion. Hoffentlich wird es uns mit der Zeit durch Verbesserung der Reindarstellungsmethodik gelingen, die reinen Basen in entsprechend großen Mengen zu isolieren!

Vorläufig glauben wir aber bereits, daß sich das vorliegende Verfahren der direkten Platinfällung zu einer Art Wertbestimmung der Droge benutzen läßt, wenn man so kleine Mengen nimmt, daß eine Verschwendung des jetzt so kostspieligen Platinsalzes (das sich natürlich wiedergewinnen läßt) vermieden wird. Etwa folgendermaßen:

Man fällt 5 ccm Extrakt (1 : 1), nachdem man es mit 12 ccm Sprit gemischt hat, vermittels 20—25 ccm 1%iger alkoholischer Platinchloridlösung, filtriert die Fällung nach ein- bis zweitägigem Stehen ab, laugt sie nach dem Trocknen auf dem Filter in heißem

[1]) 4,2 per Mille!

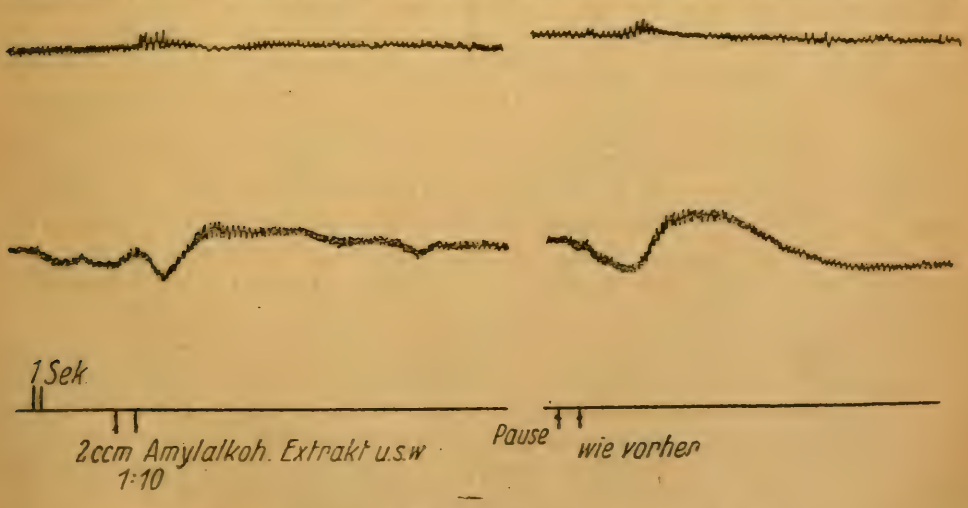
Wasser aus und dunstet das Filtrat in gewogenem Schälchen ein. Die Verunreinigungen bleiben auf dem Filter zurück. Eventuell kann man das konzentrierte Filtrat, falls ausflockend, filtrieren oder, falls trübe, aus 70%iger alkoholischer Lösung ausfällen. Ein Mindestgehalt von 4% Platincholinverbindungen (also 0,2 g in 5 ccm Fluidextrakt 1 : 1) müßte für eine gute Herba Caps. Bursae Pastoris verlangt werden. Die Reinheit der isolierten Chloroplatinate könnte noch durch Schmelzpunkts- und Platin- oder Stickstoffbestimmung kontrolliert werden.

Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Methode zur Wertbestimmung unserer Droge ist natürlich, daß das Acetylcholin als „wirksamer Bestandteil" in der Tat für die therapeutische, die „Heilwirkung" derselben maßgebend ist. Für das Mutterkorn hat sich Ewins (a. a. O.) in einer Weise ausgedrückt, aus der hervorzugehen scheint, daß er die Base zwar als „physiologisch intensiv wirksam" anerkennt, sie aber in einen gewissen Gegensatz zu den „therapeutisch in Betracht kommenden Bestandteilen" setzt, zu welchen er lediglich die von Barger und Dale gefundenen Stoffe zu rechnen scheint, welche zu der zweiten der von uns unterschiedenen Gruppen gehören.

Es sind das die (ebensogut zu den „Aporrhegmen" oder Abbruchsprodukten der Eiweißkörper im Sinne von Kutscher und Ackermann zu rechnenden wie die Cholinbasen) jetzt gewöhnlich als „proteinogene Amine" (Guggenheim, Abderhalden) bezeichneten Körper, unter denen diejenigen durch ihre physiologische Wirksamkeit besonders ausgezeichnet sind, bei denen die Alkylamingruppe die „Seitenkette" eines zyklischen Atomkomplexes bildet: „zyklische Alkylamine": zu diesen gehört ja auch der stärkstwirksame bisher bekannte vasokonstriktorische Stoff, der zugleich den einzigen in seiner chemischen Struktur bis jetzt sicher erkannten tierischen „Reizstoff" (Hormon, Produkt innerer Absonderung) darstellt, nämlich das wirksame Prinzip der Nebennieren, das Adrenin (Adrenalin, Suprarenin usw.) oder 1,2-Dioxyphenyl, 4-Aethanol-Methylamin. Ihm verwandte zyklische und nichtzyklische Amine sind von den englischen Forschern in größerer Zahl dargestellt, beschrieben und auf ihre physiologische Wirkung untersucht, worüber von Barger und Dale 1911 eine ausführliche Zusammenstellung veröffentlicht wurde[1]), der eine kürzere Mitteilung von Boruttau zur Seite zu stellen ist[2]); endlich schließen daran neuere Arbeiten von S. Löwe und seinen Mitarbeitern über die Wirksamkeit zyklischer Seitenkettenamine mit komplexeren Ringgruppen (Naphtholgruppe usw.)[3]). Die Ergebnisse dieser Forschungen interessieren uns hier insofern, als zwei zyklische Seitenkettenamine von den englischen Forschern,

[1]) Barger und Dale, Chemische Struktur und sympathicomimet. Wirkung der Amine, Journal of Physiol., Bd. 41, S. 19 (1911).
[2]) Boruttau, Verhandlungen der Naturforscherversammlung in Münster 1912, S. 353.
[3]) Ztschr. f. d. ges. experim. Med. Bd. 6, Heft 5/6 (1918).

wie schon eingangs erwähnt, als regelmäßige und therapeutisch wichtige Bestandteile des Mutterkorns festgestellt und isoliert worden sind, nämlich das p-Oxyphenyl-Aethylamin, als Derivat des Tyrosins jetzt gewöhnlich Tyramin genannt[1]), und β-Imidazolyl-Aethylamin, als Derivat des Histidins jetzt gewöhnlich Histamin genannt[2]). Ersteres wirkt dem Adrenin entsprechend, nur wesentlich schwächer bei Einführung in die Blutbahn, blutdrucksteigernd durch peripherische Gefäßverengerung, und tonuserhöhend auf die glatte Muskulatur des Uterus; das Histamin wirkt blutdrucksteigernd beim Kaninchen, blutdruckherabsetzend bei Hund, Katze und Affe, und ist, wie schon oben ausführlicher dargestellt, ein äußerst machtvolles Mittel zur Tonuserhöhung der glatten Muskulatur des Uterus wie des Darmes, auf welche letztere das Adrenin und die aromatischen Seitenkettenamine zum Teil erschlaffend einwirken. Nachdem wir nun, wie berichtet, gefunden hatten, daß der Sublimatniederschlag der Extrakte des Hirtentäschelkrautes eine blutdrucksteigernde Substanz enthält, lag nichts näher, als zu versuchen, die Methodik zur Isolierung des Tyramins, welche Barger und Dale, und zwar gleichlautend in englischer Sprache (a. a. O.) und in deutscher Darstellung[3]) für das Mutterkorn angegeben haben, auch auf unsere Droge anzuwenden. In der Tat gelang es, nach ihren Angaben durch mehrfaches Ausschütteln mit Amylalkohol, Wiederausschütteln des amylalkoholischen Auszugs mit dünner Sodalösung, sowie Extraktion der schwach angesäuerten und eingedampften Lösung mit Alkohol ein Extrakt zu erhalten, welches bei intravenöser Einspritzung am Kaninchen eine Blutdrucksteigerung steilen Anstieges und kürzerer Dauer erzeugte (siehe Kurve 8), die im wesentlichen den Erfahrungen



a) **Kurve 8.** b)

der Engländer und Boruttau's entspricht. Eine mitspielende, gegensinnige (blutdruckherabsetzende) Wirkung glauben wir darauf

[1]) Barger u. Dale, Journ. Chem. Soc. 95, 1123.
[2]) Dieselben, ebenda Bd. 97, 2592.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 113.

zurückführen zu müssen, daß Cholinbasen bei ihrer relativ großen Menge in der Droge nur zu leicht in alle Extraktionen und Filtrate gehen, wie sich bei den Versuchen weitergehender Isolierung des Tyramins leider immer wieder zeigte. Wir kamen damit auf folgende Weise zu endstehendem Ergebnis:

400 ccm Fluidextrakt 1 : 1 wurden auf 100 ccm eingeengt, nach dem Erkalten mit Sodalösung alkalisch gemacht und mit je 50 ccm Amylalkohol zehnmal ausgeschüttelt; jeder Auszug wurde erst für sich mit 30 ccm 1%iger Natronlauge kräftig und anhaltend ausgeschüttelt und die gesammelten Amylalkoholportionen zum Schluß nochmals stark mit 50 ccm 1%iger Natronlauge ausgeschüttelt, bis der Amylalkohol völlig farblos blieb. Die vereinigten, filtrierten Natronlaugenauszüge wurden mit verdünnter Salzsäure bis zum schwachen Ueberwiegen der saueren Reaktion neutralisiert, die Flüssigkeit zur Sirupdicke verdunstet und mit Aethylalkohol erschöpft, unter feinem Zerreiben des Salzgemisches. Das alkoholische Filtrat wurde mit gesättigter alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt, bis sofort kein Niederschlag mehr entstand (etwa 5—6 ccm Lösung 1 plus 3 Teile). Nach Filtration wurde der Alkohol zuerst im Vakuum, dann durch Dampfdurchblasen völlig verjagt, wobei sich ein größerer Niederschlag bildete; dieser wurde abfiltriert. Das überschüssige Quecksilberchlorid wurde aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoffeinleitung ausgefällt und das Filtrat vom Schwefelquecksilber nach Entfernung des Schwefelwasserstoffs im Luftstrome auf 8 ccm im Vakuum eingeengt. Hierbei schieden sich gegen Ende Fett, Cholesterin und krystallisiertes, am charakteristischen Geruche kenntliches Vanillin aus.

Die so gewonnene Rohtyraminlösung zeigte im Tierversuch schwach blutdrucksteigernde Wirkung. Sie wurde zur weiteren Reinigung mit Natronlauge halbnormal-alkalisch gemacht, zehnmal mit je 30 ccm Aether ausgeschüttelt, in dem sich reichlich Cholinverbindungen, jedoch kein Tyramin lösten. Die alkalische Tyraminlösung nach Abscheidung der Aetherportionen wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und dann wieder, diesmal mit wenig Sodalösung, alkalisiert und jetzt zwanzigmal mit dem halben Volumen Aether ausgeschüttelt. Die gesammelten Aetherauszüge wurden abdestilliert; das zurückbleibende braune Extrakt war größtenteils wasserlöslich und gab starke Millon'sche Reaktion (Rotfärbung mit Millon's Reagens): Ausbeute etwa 0,1 g.

Dieses Präparat wurde in 3 ccm Natronlauge gelöst und nach Schotten-Baumann mit 1 ccm Benzoylchlorid benzoyliert. Nach sechsstündigem Stehen wurde das Produkt unter öfterem Schütteln mit Alkohol extrahiert, die Lösung durch Tierkohle entfärbt und eingedunstet; es blieb eine ölige Flüssigkeit zurück, die, mit Natron erhitzt, Ammoniak entwickelte, also Stickstoff enthielt. Beim Erwärmen des Hauptteiles derselben bildete sich (aus überschüssigem Benzoylchlorid) Benzoesäure, die teils abdunstete, teils mit dem Benzoylierungsprodukt der stickstoffhaltigen Basen zusammenkrystallisierte; sie wurde von ihm durch Lösen in Tetrachlorkohlenstoff zu trennen versucht, in dem allerdings auch ein Teil der Benzoylierungsprodukte sich zu lösen schien. Der un-

gelöste Teil, der nur wenige Milligramm betrug, wurde getrocknet; er bestand aus krystallinischen Gebilden und wurde zu einer Schmelzpunktbestimmung verwendet, welche + 165° [1]) ergab; der Schmelzpunkt des Benzoyltyramins beträgt + 170°. Leider reichte das Material nicht zu einem Versuche, durch Verseifung — Abspaltung der Benzoesäure durch Kochen mit Salzsäure am Rückflußkühler — die Base zu isolieren und physiologisch zu prüfen.

Nach der Kontrolle des geschilderten Verfahrens im Tierversuch muß es möglich erscheinen, daß Anteile der Base zersetzt, z. B. zu Paräthylphenol und Paraoxybenzoesäure oxydiert werden. Auch halten wir es nicht für ausgeschlossen, daß die Gruppe der aromatischen Amine neben dem Tyramin durch zersetzlichere Homologe vertreten ist, die für die gefäßverengende und blutstillende Wirkung der Droge mitverantwortlich sind, z. B. durch das von Barger und Dale sowie von Boruttau beschriebene Paraoxyphenyl-Aethanolamin, welches dem Adrenin nähersteht, aber äußerst zersetzlich ist. Es wäre aus weiter unten näher zu erörternden Gründen auch an Dioxyphenyl-Alkylamine, und zwar Orthoverbindungen, also Brenzkatechinderivate, zu denken, zu denen das Adrenin selbst gehört (Dioxyphenylalanin ist als natürliches Aporrhegma nachgewiesen und durch eigene Fermente — „Dopa-Oxydasen" oxydierbar!). Unsere Tyraminlösungen gaben uns indessen keinen Fingerzeig in dieser Richtung, insbesondere auch keine Grünfärbung, sondern nur Dunkelfärbung (bläulichbräunlich) mit verdünnter Eisenchloridlösung.

Es sei auch gleich erwähnt, daß die von uns durch Ausschüttelung der Extrakte unserer Droge mit Amylalkohol usw. erhaltenen Lösungen keine merklichen Niederschläge mit den allgemeinen Alkaloidreagentien gaben (schon der Sublimatniederschlag war geringfügig): so mit Jodquecksilber-Jodkalium, und insbesondere keinen Niederschlag mit Pikrinsäure. Wir wollen daraus noch nicht den endgültigen Schluß ziehen, daß die Bursa Pastoris keine „Alkaloide" enthält, da wir noch nicht in der Lage waren, so große Quanten zu verarbeiten, als zur endgültigen Entscheidung nötig sein dürfte, da außerdem einzelne Beobachtungen am Tier hier zur Vorsicht mahnen. So erzeugt die direkte Einspritzung konzentrierterer Extrakte in die Blutbahn oder die Herzhöhle des Frosches (nicht in einen Lymphsack oder intramuskulär!) neben Muskarin- (bzw. Acetylcholin-) Lähmung der Vorhöfe sofortigen systolischen Stillstand der Herzkammer.

Es wäre auch denkbar, daß heterozyklische Alkylamine noch nicht bekannter Art vorliegen. Sicher nicht in größerer Menge vorhanden ist dagegen der zweite von den englischen Autoren im Mutterkorn nachgewiesene und für seine therapeutische Wirkung herangezogene hergehörige Körper, das Histamin.

Es wurde, obwohl eine Vorprobe bei Kontrolle durch den Tierversuch nur negative Ergebnisse geliefert hatte, der Isolierungsversuch von Histamin nach den Vorschriften von Barger und Dale durchgeführt, indem 500 g Fluidextrakt 1 : 1 mit 20%iger

[1]) Unter Zersetzung.

Tanninlösung, Baryumhydroxyd, Schwefelsäure und Bleihydroxyd nacheinander gefällt, das schließliche Bleifiltrat nach dem Einengen auf 300 ccm mit Phosphorsäure angesäuert und nach der Methodik Kutscher's mit überschüssiger Silbernitratlösung ausgefällt wurde. Bei der schließlichen Fällung der auf diesem Wege erhaltenen Flüssigkeit mit Pikrinsäure wurden auch nach einwöchigem Stehen nur Spuren eines Niederschlags erhalten, so daß die Gegenwart des Imidazolyl-Aethylamins in wirksamen Mengen beim Hirtentäschelkraut uns unwahrscheinlich ist.

Es muß vielmehr die hämostyptische Wirkung, die sich auch bei äußerlicher bzw. lokaler Applikation der Extrakte unserer Droge bewährt und solche z. B. zur Verwendung in der Zahnheilkunde und Rhino-Laryngologie geeignet macht, auf die peripherische gefäßverengernde Wirkung des Tyramins bzw. neben ihm vorhandener noch unbekannter Stoffe zurückgeführt werden. Es sei hier an die Gemeinsamkeit des mit zwei Sauerstoffatomen in Orthostellung verbundenen Benzolkerns, der an vierter Stelle die Alkylaminseitenkette trägt, in zwei anscheinend so verschiedenen Stoffen wie dem Adrenin und dem Hydrastinin erinnert!

Daß es sich bei der blutstillenden Wirkung um eine peripherische Gefäßverengerung handelt, konnten wir durch die Laewen-Trendelenburg'sche Methode der Durchströmung der Froschgefäße mit Tropfenfallregistrierung sicherstellen. Verdünnte Fluidextrakte der Droge und „Rohtyraminlösungen" gaben Verlangsamung der Tropfenfolge, wenn auch weniger ausgesprochen als stärkere Adreninlösungen; wogegen Lösungen von synthetischem reinen Acetylcholin dies nicht tun, wie übrigens nach Hunt's Angabe (a. a. O.) auch von Schultz am Meerschweinchen festgestellt worden ist. Wir möchten eventuell die Anwendung der Gefäßdurchströmungsmethode zur Wertbestimmung der hämostyptischen Wirkung der Droge empfehlen!

Bisher noch nicht in der Lage waren wir, die beschriebenen Isolierungsmethoden durch die Fällung mit Phosphorwolframsäure zu ergänzen, sowie zu untersuchen, was bei der Fällung mit neutralem Bleiacetat in das Filtrat und was in den Bleiniederschlag übergeht. Wir haben dagegen bereits erwähnt, daß wir eine vorläufige Nachprüfung der Angaben Bombelon's nicht versäumen wollten und zu diesem Zwecke 50 ccm Fluidextrakt nach vorgängiger Verdünnung mit Wasser mit basischem Bleiacetat und Ammoniak gefällt haben, solange noch ein Niederschlag entstand. Wir haben diesen nach ausgiebigem Waschen mit Wasser abfiltriert, in Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat vom Schwefelblei schied beim Einengen reichlich Cholesterin aus, von dem abfiltriert es allerdings schließlich eine gelbbräunliche zerfließliche Masse von saurer Reaktion bildete, deren wässerige Lösungen und alkoholische Extrakte aber bei Einführung in die Blutbahn von Kaninchen keine merkliche Wirkung auf Blutdruck und Atmung ausübten. Dies war dagegen der Fall bei dem Filtrat, welches beim Einengen nach der Entbleiung ebenfalls Cholesterin und Krystalle

einer Substanz ausschied, von der noch kurz die Rede sein wird. Der alkoholische Auszug des davon befreiten dicken Sirups gab in Wasser gelöst eine klare gelbe Flüssigkeit, die alle physiologischen Wirkungen des Acetylcholins aufwies, wie sie oben ausführlicher besprochen worden sind. Auch der von Bombelon erwähnte zusammenziehende Geschmack (von dem er sagt, er sei „etwas stechend zugleich und sehr andauernd, so daß man noch am anderen Tage ein zusammenziehendes Gefühl im Halse hat, als hätte man einen Kloß sitzen") schien uns dem Filtrate eher stärker zuzukommen als den Stoffen aus dem Bleiniederschlage, so daß nach unserer Erfahrung wir daran zweifeln möchten, daß der „Bursasäure" Bombelon's, die nach seiner Darstellungsweise wohl kaum ein einheitlicher Körper gewesen sein kann, die hämostyptischen Wirkungen der Droge zuzuschreiben sind: die Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus, soweit sie auf Acetylcholin bezogen werden muß, hat jedenfalls mit der Bursasäure nichts zu schaffen.

Das letztere gilt auch für die kleinen Mengen von Produkten, die wir bei Versuchen erhielten, die flüchtigen Bestandteile der Extrakte der Droge durch Destillation zu gewinnen. Geringe Mengen Senföl enthält alles, was dabei von etwa 68° ab bis zum Siedepunkt des Wassers übergeht. Wir haben uns schon im Beginn dahin geäußert, daß wir hinsichtlich der möglichen Beteiligung der Senföle an blutstillender Wirkung ganz Husemann's Anschauung beistimmen. Die Destillate, besonders von etwa 75° an, hatten aber auch einen ausgesprochenen „aromatischen" Geruch, — wir möchten sagen Kresolgeruch, und zeigten mit Spuren Eisenchlorid deutliche Dunkelfärbung. Wir sehen darin einen Hinweis, welche Bedeutung unter den Bestandteilen der Droge den aromatischen Verbindungen überhaupt zukommt! Wir wollen ausdrücklich damit sagen, nicht nur unter den therapeutisch wirksamen, sondern überhaupt unter allen Bestandteilen!

Damit stimmen auch die interessanten Ergebnisse überein, welche Tunmann (a. a. O.) bei der chemischen Untersuchung der in den Oberhäuten aller grünen Teile der Pflanze mikroskopisch nachweisbaren Sphärokrystalle erhalten hat, die schon seit 1878 von Mika, Schaarschmidt, Hansen und Borodin für Hesperidin angesprochen worden waren. Tunmann isolierte ihre Substanz durch Extraktion der zuvor mit Wasser und Alkohol ausgekochten Droge mittels 2%iger Kalilauge und Ausfällung mit Salzsäure. Durch Schmelzen mit Kali erhielt er aus ihnen einen Körper, der durch seinen Schmelzpunkt und seine Reaktionen mit Sicherheit als Protokatechusäure erkannt wurde.

Wir haben nun, wie oben schon beiläufig erwähnt wurde, leider aber erst in allerletzter Zeit, die Protokatechusäure auch aus den Extrakten der Droge erhalten können, und es wurde bereits erwähnt, daß wir bei der Verarbeitung der Amylalkoholauszüge das an seinem Geruche kenntliche (deshalb vielleicht nicht präformiert gewesene, sondern im Verlaufe der Präparation entstandene) Vanillin krystallisiert erhalten haben, welches eine Verbindung des Protokatechualdehyds ist. Es kann somit gar kein Zweifel daran möglich sein, daß die Herba Capsellae Bursae Pastoris Ortho-

Dioxyphenyl-Derivate enthält, zu denen ja als Seitenketten-Alkylamin des Brenzkatechins auch das Adrenin, die stärkstwirkende gefäßverengernde Substanz, gehört, die wir kennen. Ob ein Homologes desselben bei der hämostyptischen Wirkung der Droge eine Rolle spielt, steht noch dahin; der negative Ausfall einiger Reaktionen, die wir mit den zur Isolierung von Tyramin hergestellten Lösungen erhielten, gibt, wie schon angedeutet, noch keine endgültig verneinende Antwort!

Es scheint uns hier jedenfalls ein Weg angedeutet zu sein, auf dem weitergeforscht werden muß, was auch unsere Absicht ist. Was wir mit den beschränkten uns zur Verfügung stehenden Mitteln und in knapper Zeit bis jetzt erreichen konnten und hiermit den Preisrichtern unterbreiten, ist, wie schon gesagt, eine angefangene, nichts weniger als abgeschlossene Studie. Nachdem aber das Beispiel des Mutterkorns zeigt, daß eine Aufgabe wie die hier gestellte auch in langen Jahren und mit reicheren Hilfsmitteln nicht ganz vollständig zu beantworten ist, halten wir die Ergebnisse unserer bisherigen Versuche wenigstens für einen Anfang, der den Weg weist und auch bereits andeutet, wie die therapeutische Verwertung dieser altbekannten, lange vergessenen heimischen Heilpflanze verbessert werden kann. Natürlich ist daran zu denken, die gefundenen wirksamen Stoffe rein, das würde nach der Sachlage heißen, lieber synthetisch dargestellt, als aus der Droge isoliert, zu verwenden, — einzeln oder in Kombination, so wie das für die Amine, die man im Mutterkorn fand, bereits geschieht und fabrikatorisch ausgebeutet wird. Wir sind mit Arbeiten in dieser Richtung beschäftigt. Für die Droge selbst aber bzw. aus ihr hergestellte Auszüge — „Fluidextrakte" — gilt ganz das gleiche wie für das Mutterkorn: es wirken wahrscheinlich viele Bestandteile zusammen, — so daß trotz etwaiger Nebenwirkungen der schädlichen unter ihnen vorläufig diesen „galenischen Präparaten" wenigstens für die innerliche Verabreichung der Vorzug gebühren wird, unter der Voraussetzung, daß ihr Gehalt an wirksamen Stoffen, der bekanntlich bei allen Drogen von Jahr zu Jahr und mit der Jahreszeit des Pflückens schwankt, durch den Tierversuch oder durch analytische Bestimmung an Proben festgestellt wird, wie das letztere für viele Präparate des Arzneibuches vorgeschrieben ist, während die pharmakologische Auswertung am Tiere demnächst für die Fingerhutblätter gesetzlich eingefügt wird und für Mutterkornpräparate vielleicht in nicht zu ferner Zeit ebenfalls Aufnahme finden wird.

Wir haben bereits auseinandergesetzt, daß wir für die Wirkungsstärke auf die glatte Muskulatur der Gebärmutter, die wir hauptsächlich auf das Acetylcholin zurückführen, die Ausfällung der gesamten Cholinbasen durch Platinchlorid an einer Extraktprobe als Maßstab empfehlen möchten, während der Gehalt an gefäßverengernden Aminen durch die Untersuchung an den Gefäßen des Frosches nach Trendelenburg und Laewen geschätzt werden könnte. Hoffentlich führt der Fortschritt der chemischen Einsicht uns bald zu noch einfacheren und praktisch brauchbaren Wertbestimmungsmethoden!

Abgeschlossen: Berlin, Ende Dezember 1919.

Mitteilung aus dem Laboratorium für organische und pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule in Stuttgart.

Ueber das 4,7-Dioxycumarin.

Von K. Hugo Bauer und Felix Schoder.

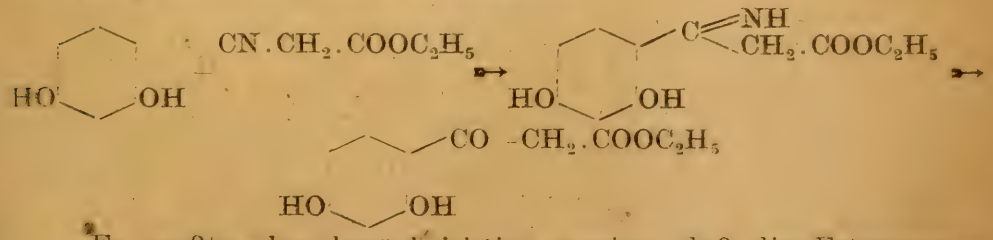
(Eingegangen den 23. XII. 1920.)

K. Hösch[1]) hat gefunden, daß sich aromatische Oxyketone leicht herstellen lassen, wenn man Nitrile auf Phenole bei Gegenwart von wasserfreier Salzsäure einwirken läßt. In einigen Fällen ist die Gegenwart von Chlorzink notwendig. Die Reaktion lehnt sich an die Gattermann'sche Aldehydsynthese aus Phenoläthern und wasserfreier Blausäure an und führt in erster Phase zu einem Ketimin. Das letztere kann durch Umkochen mit Wasser in das entsprechende Keton übergeführt werden. So erhielt Hösch aus den besonders reaktionsfähigen Phenolen Resorcin, Orcin und Phloroglucin mit Benzonitril hydroxylierte Benzophenone bzw. mit Acetonitril hydroxylierte Acetophenone. Auch hydroxylierte Benzonitrile lassen sich zu dieser Reaktion verwenden. Hösch[2]) konnte auf diese Weise aus dem Protocatechunitril und Phloroglucin das in dem Gelbholz gefundene Maclurin auf synthetischem Wege herstellen.

Anders verläuft diese Reaktion bei ungesättigten Nitrilen, z. B. dem Zimmtnitril, wie E. Fischer und Nouri[3]) gefunden haben. Es entstehen Dihydrocumarine.

Im folgenden werden nun einige Versuche mitgeteilt, welche wir ausgeführt haben, um zu sehen, ob die Reaktion von Hösch sich auch auf Cyanfettsäureester ausdehnen läßt. Wir benutzten hierzu einerseits das Resorcin und andererseits den Cyanessigester.

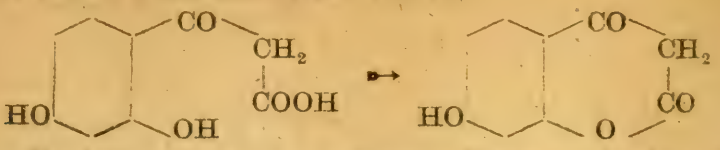
Bei normalem Verlauf der Reaktion war hier über das Ketimin ein Dioxybenzoylessigester zu erwarten.



Es mußte aber berücksichtigt werden, daß die Estergruppe verseift werden kann, und daß dann zwischen der COOH-Gruppe

[1]) K. Hösch, Berl. Ber. 48, S. 1122 (1915).
[2]) Derselbe, Berl. Ber. 50, S. 462 (1917).
[3]) E. Fischer u. Nouri, Berl. Ber. 50, S. 693 (1917).

und einer phenolischen OH-Gruppe unter Wasseraustritt Ringschluß zu einem Cumarinderivat eintritt.



Die Reaktion ist auch in diesem Sinne verlaufen, doch war der Dioxybenzoylessigester nicht zu fassen; es hat sich nämlich gezeigt, daß die Verseifung schon durch die gasförmige Salzsäure, wohl beim Behandeln des Reaktionsproduktes mit Wasser, erfolgt, denn das erste faßbare Produkt war das Ketimin des 7-Oxy-2,4-Dioxochromans $C_6H_3(OH)\langle{}^{C(=NH)-CH_2}_{O-CO}$. Dieses ließ sich aber durch Kochen mit Wasser nicht in das entsprechende Chroman überführen, da die C=NH-Gruppe auf diese Weise nicht in die CO-Gruppe übergeht. Wir mußten vielmehr das Ketimin mit Natronlauge längere Zeit kochen, wobei eine Entwicklung von Ammoniak beobachtet werden konnte.

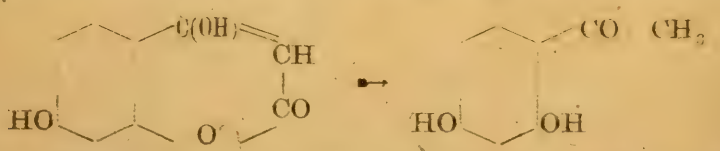
Für das 7-Oxy-2,4-Dioxochroman kommen nun zwei tautomere Formeln in Betracht, entweder die erwähnte Dioxochromanformel oder die Formel eines 4,7-Dioxycumarins

$$C_6H_3(OH)\langle{}^{C(OH)=CH}_{O-CO}$$

Das einfachste 4-Oxycumarin ist von Anschütz[1]) durch Einwirkung von Acetylsalicylsäurechlorid auf Natriummalonsäureester und nachherige Abspaltung von Kohlendioxyd erhalten worden, er nannte es Benzotetronsäure.

Pauly und Lockemann[2]) erhielten es aus dem Salicylsäuremethylester durch Behandeln mit Natrium bei 165 bis 175°.

Die von uns hergestellte Verbindung kann demnach auch als eine 7-Oxybenzotetronsäure aufgefaßt werden. Für die Konstitutionsbestimmung verwendeten wir die von Anschütz gemachte Beobachtung, daß die Benzotetronsäure beim längeren Erhitzen mit Kalilauge zu dem o-Oxyacetophenon aufgespalten wird. Wir mußten also von unserer Verbindung zu dem o-p-Dioxyacetophenon oder Resacetophenon gelangen, was auch tatsächlich der Fall war.



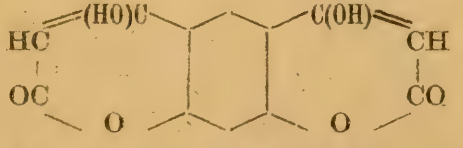
Das 4,7-Dioxycumarin läßt sich sowohl mit Diazomethan wie mit Dimethylsulfat zu dem 4,7-Dimethoxycumarin methylieren. Die Reaktion mit Diazomethan verläuft nahezu quantitativ.

---

[1]) Anschütz, Ann. 367, S. 169 (1909).
[2]) Pauly u. Lockemann, Berl. Ber. 48, S. 28 (1915).

Durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat entsteht ein Diacetylprodukt. Essigsäureanhydrid allein führt nicht zum Ziel. Beim Behandeln mit Anilin erhält man ein 4-Anilido-7-Oxycumarin. Die Einwirkung von Brom in einer Lösung von Tetrachlorkohlenstoff führt zu einem Bromdioxycumarin. Das Brom dürfte nach den Erfahrungen von Fries und Lindemann[1]) bei den Oxyderivaten des Methylcumarins in die Stellung 8 getreten sein. Durch ein Gemisch von konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure erhielten wir ein Dinitroderivat, das, ebenfalls nach den Erfahrungen dieser beiden Chemiker, als ein 6,8-Dinitro-4,7-Dioxycumarin anzusehen ist. Durch Reduktion mit Zinkstaub in einer Lösung von Eisessig oder durch Einleiten von Salzsäure in eine mit metallischem Zink versetzte alkoholische Lösung des 4,7-Dioxycumarins erhielten wir eine Verbindung, welche auf Grund ihrer Analyse als ein 7-Oxydihydrocumarin angesprochen werden muß.

Auffallend war bei der Einwirkung von 1 Mol Cyanessigester auf 1 Mol Resorcin, daß die Ausbeute an dem 4,7-Dioxycumarin nur ungefähr 50% der Theorie betrug, und daß man fast die Hälfte des angewandten Resorcins aus den Unterlaugen wiedergewinnen konnte. Wir brachten daher bei einigen Versuchen auf 1 Mol Resorcin 2 Mol Cyanessigester zur Einwirkung und erhielten hierbei nach dem Verkochen mit Natronlauge einen Körper, der nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{12}H_6O_6$ besitzt. Derselbe kann dadurch entstanden sein, daß sich mit Hilfe der beiden OH-Gruppen des Resorcins zwei Cumarinringe gebildet haben, entsprechend folgender Formulierung:



Die Aufklärung über die Konstitution dieser Verbindung ist einer weiteren Untersuchung vorbehalten.

4-Ketimino-7-Oxycumarin: $C_6H_3(OH)\begin{cases} C(=NH)-CH_2 \\ O \quad\quad\quad CO \end{cases}$.

11 g Resorcin und 12 g Cyanessigester werden in 50 ccm wasserfreiem Aether gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 4 g geschmolzenes und gepulvertes Chlorzink und leitet einen Strom trockenen Chlorwasserstoffgas durch. Das anfangs leicht trübe Gemisch klärt sich allmählich unter gelinder Erwärmung. Nach einiger Zeit findet eine ölige Ausscheidung statt. Nimmt diese nicht mehr zu, so unterbricht man das Einleiten und läßt das Gemisch sieben bis acht Tage stehen, wobei das ausgeschiedene dickflüssige Oel allmählich erstarrt. Man gibt nun unter Kühlung Wasser zu, schüttelt das unveränderte Resorcin mit Aether aus und läßt die mit dem festen Reaktionsprodukt durchsetzte wäßrige Lösung

[1]) Fries u. Lindemann, Ann. d. Chem. 404, S. 53 (1914).

über Nacht stehen. Der Niederschlag wird nunmehr scharf abgesaugt und mit Alkohol ausgekocht. Er löst sich sehr schwer in Alkohol und scheidet sich als blaßrotes mikrokrystallinisches Pulver aus dem Lösungsmittel wieder aus. Schmelzpunkt 311° unter Zersetzung, nachdem bei 309° Braunfärbung eintritt.

1. 0,1445 g Substanz gaben 0,3195 g CO_2 und 0,0477 g H_2O.
2. 0,1456 g Substanz gaben 0,3232 g CO_2 und 0,0474 g H_2O.
3. 0,0500 g Substanz gaben 3,6 ccm N bei 26° und 750 mm Druck.

	Berechnet für $C_9H_7O_3N$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C =	61,0	60,3	60,55%	—
H =	3,9	3,7	3,65%	—
N =	7,9	—	—	7,84%

4,7-Dioxycumarin: $C_6H_2(OH)_2\begin{cases} C(OH)=CH \\ O \qquad\quad CO \end{cases}$.

Die Ketiminoverbindung wird so, wie sie beim Absaugen der wäßrigen Suspension erhalten wird, mit 15%iger Natronlauge bis zum Verschwinden der Ammoniakreaktion gekocht und nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuert. Beim Stehen scheidet sich das 4,7-Dioxycumarin in mehr oder weniger gefärbten Nadeln aus, welche aus viel kochendem Wasser umkrystallisiert werden. Es bildet dann farblose filzige Nadeln, welche sich bei 260° bräunen und bei 264° unter Zersetzung schmelzen. Die wäßrige Lösung reagiert gegen Lackmus sauer, gibt mit Eisenchlorid eine braunviolette Färbung und reduziert Silberlösung leicht, Fehling'sche Lösung langsam in der Kälte. Sodalösung, Natronlauge und Ammoniak lösen es leicht, konzentrierte Schwefelsäure nimmt es farblos mit blauer Fluoreszenz auf. Es ist unlöslich in Aether, Benzol, Xylol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform und Trichloräthylen.

1. 0,1410 g Substanz gaben 0,3118 g CO_2 und 0,0433 g H_2O.
2. 0,1146 g Substanz gaben 0,2537 g CO_2 und 0,0363 g H_2O.

	Berechnet für $C_9H_6O_4$:	Gefunden: 1.	2.
C =	60,67	60,31	60,38%
H =	3,38	3,44	3,54%

Molekulargewichtsbestimmung in Pyridinlösung. Lösungsmittel (K = 29,5) 12,7643.

0,2366 g Substanz 0,31° Siedepunktserhöhung. Mol.-Gew. = 176,39.

0,1608 g Substanz 0,21° Siedepunktserhöhung. Mol.-Gew. = 176,79.

0,2354 g Substanz 0,31° Siedepunktserhöhung. Mol.-Gew. = 181,34.

Mittel: 178,16 Berechnet: 178

Zur Aufspaltung des 4,7-Dioxycumarins werden 2 g in einer Lösung von 1,9 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser gelöst und am Rückflußkühler in einem Oelbade von 180° 10 Stunden lang gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure angesäuert und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Der beim Verdampfen der ätherischen Lösung hinterbleibende Rückstand wird unter Zusatz

von Tierkohle aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert. Man erhält das Resacetophenon als nahezu weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 143°.

0,1192 g Substanz gaben 0,2750 g CO_2 und 0,0544 g H_2O.

Berechnet für $C_8H_8O_3$:	Gefunden:
C = 63,13	62,92%
H = 5,26	5,11%

4,7-Dimethoxycumarin: $C_6H_2(OCH_3)\langle \begin{matrix} C(OCH_3)=CH \\ | \\ O\text{———}CO \end{matrix}$.

Zur Methylierung mit Diazomethan werden 2,4 g des 4,7-Dioxycumarins in Aether suspendiert und hierzu die aus 8 ccm Nitrosomethylurethan erhaltene Menge Diazomethan in Aether gelöst zugegeben. Das Dioxycumarin geht allmählich unter Stickstoffentwickelung in Lösung und krystallisiert beim eintägigen Stehen als weiße Nädelchen aus.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat wurde in der Weise ausgeführt, daß man 2 g des Dioxycumarins mit 1 g 20%iger Natronlauge und 3 g Dimethylsulfat versetzt und unter häufigem Umschütteln 15 Stunden stehen läßt, wobei durch Zusatz von Natronlauge dafür gesorgt werden muß, daß die Reaktion stets alkalisch bleibt.

Nach beiden Methoden hergestellt bildet der Dimethyläther weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 162°, welche sich in warmem Aether, Methylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol leicht lösen.

0,1312 g Substanz gaben 0,3072 g CO_2 und 0,0559 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_4O_2(OCH_3)_2$:	Gefunden:
C = 64,08	63,86%
H = 4,85	4,77%

Die Methoxylbestimmung nach Zeisel ergab aus 0,1249 g Substanz 0,2913 g AgJ.

Berechnet für zwei CH_3-Gruppen: 14,56%. Gefunden: 14,8%.

4,7-Diacetoxycumarin: $C_6H_3(OCOCH_3)\langle \begin{matrix} C(OCO.CH_3)=CH \\ | \\ O\text{———}CO \end{matrix}$.

1 g 4,7-Dioxycumarin wird mit 1,5 g geschmolzenem und gepulvertem Natriumacetat und 2 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser. Hierauf destilliert man die Essigsäure mit dem Wasser im Vakuum ab, nimmt die hinterbleibenden öligen Tropfen mit einer geringen Menge Essigsäure auf und stellt sie zur Krystallisation beiseite. Nach ca. zweitägigem Stehen hat sich ein etwas verschmutzter krystallinischer Niederschlag gebildet, der aus Benzol umkrystallisiert schöne durchsichtige Prismen vom Schmelzpunkt 145,5° gibt. Leicht löslich in heißem Benzol, in Alkohol und Aether, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff.

1. 0.1125 g Substanz gaben 0,2461 g CO_2 und 0,0381 g H_2O.
2. 0.1009 g Substanz gaben 0.2210 g CO_2 und 0.0351 g H_2O.

	Berechnet für $C_{13}H_{10}O_6$:	Gefunden: 1.	2.
C =	59,54	59,66	59,70%
H =	3.82	3,86	3,89%

4-Anilido-7-Oxycumarin: $C_6H_3(OH)\begin{cases} C(NH.C_6H_5)=CH \\ O\text{———}CO \end{cases}$

1 g 4,7-Dioxycumarin wird mit 1 g Anilin 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, wobei nach ganz kurzer Zeit Lösung eintritt. Nach dem Erkalten erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem gelbbraunen Brei, den man zwecks Entfernung des überschüssigen Anilins mit kalter verdünnter Salzsäure digeriert. Nach dem Absaugen wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Schwach bräunlich gefärbte nadelförmige Krystalle. Schmelzpunkt 176°.

1. 0,1171 g Substanz gaben 0,3037 g CO_2 und 0,0460 g H_2O.
2. 0,1119 g Substanz gaben 0,2905 g CO_2 und 0,0435 g H_2O.
3. 0.0411 g Substanz gaben 2,05 ccm N bei 724 mm und 13°.

	Berechnet für $C_{15}H_{11}NO_3$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C =	71,14	70,73	70,80%	—
H =	4,35	4.40	4,45%	
N =	5,53	—	—	5,85%

Nitrierung des 4,7-Dioxycumarins.

In ein Gemisch von 30 g konzentrierter Schwefelsäure und 20 g konzentrierter Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) wird langsam unter guter Kühlung 1 g 4,7-Dioxycumarin eingetragen. Nach dreistündigem Stehen wird die Lösung in Wasser gegossen und die Säure mit Soda neutralisiert, wobei sich das Dinitro-4,7-Dioxycumarin abscheidet. Es wird nach dem Absaugen aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und bildet dann hellgelbe Nädelchen, welche sich in Wasser, Methylalkohol, Aethylalkohol und Aether lösen. Schmelzpunkt konnte keiner beobachtet werden, bei 190° trat Bräunung ein, zwischen 240 und 270° allmähliche Schwarzfärbung. Beim Erhitzen auf dem Platinblech zersetzt es sich unter Explosion.

1. 0,0800 g Substanz gaben 0,1179 g CO_2 und 0,0108 g H_2O.
2. 0,0806 g Substanz gaben 0,1197 g CO_2 und 0,0108 g H_2O.
3. 0,0516 g Substanz gaben 5 ccm N bei 16° und 724 mm.

	Berechnet für $C_9H_4O_4(NO_2)_2$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C =	40,3	40,19	40,5%	—
H =	1,49	1,51	1,5%	—
N =	10,41	—	—	10,7%

Brom-4,7-Dimethoxycumarin: $C_6H_2Br(OCH_3)\begin{cases} C(OCH_3)=CH \\ O\text{———}CO \end{cases}$

Zu einer Lösung von 1,6 g 4,7-Dimethoxycumarin in Tetrachlorkohlenstoff wurden 11 ccm einer Lösung, welche aus 4 ccm

Brom und 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff hergestellt war, zugegeben. Es entwickelte sich sofort Bromwasserstoff, und nach 24stündigem Stehen hatte sich das Bromid als eine gelbe Masse abgeschieden, welche aus verdünntem Alkohol in schwachgelben glitzernden Blättchen vom Schmelzpunkt 127° krystallisierte. Löslich in Aether, Methylalkohol, Aethylalkohol, heißem Tetrachlorkohlenstoff und Benzol, unlöslich in Wasser.

1. 0,1324 g Substanz gaben 0,0877 g AgBr.
2. 0,1134 g Substanz gaben 0,0753 g AgBr.

Berechnet für $C_{11}H_9O_4Br$:	Gefunden: 1.	2.
Br = 28,07	28,19	28,26%

Reduktion des 4,7-Dioxycumarins (7-Oxydihydrocumarin).

1 g 4,7-Dioxycumarin wird in heißem Eisessig gelöst und zu der heißen Lösung allmählich ca. 1 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugesetzt. Hierauf wird noch heiß filtriert und das Filtrat in Wasser gegossen. Der Eisessig wird nun im Vakuum abdestilliert und das hinterbleibende, schwach gelb gefärbte Reaktionsprodukt aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Es bildet dann fast farblose Nädelchen, welche sich bei 210° gelb, bei 225° braun färben und bei 252° unter Zersetzung schmelzen. Sie lösen sich in heißem Aethyl- und Methylalkohol und in Wasser, sind unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol. Die wäßrige Lösung reagiert gegen Lackmus ganz schwach sauer und gibt mit Ferrichlorid eine schwach rotviolette Färbung.

0,0600 g Substanz gaben 0,1448 g CO_2 und 0,0261 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_8O_3$:	Gefunden:
C = 65,85	65,82%
H = 4,88	4,87%

Die gleiche Verbindung wird auch erhalten, wenn man 1 g 4,7-Dioxycumarin in 75 ccm Alkohol löst, 1 g granuliertes Zink zufügt und unter anhaltendem Sieden trockenes Chlorwasserstoffgas einleitet, bis alles Zink in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird in Wasser gegossen, noch 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt und der nach dem Erkalten sich abscheidende Niederschlag aus heißem Alkohol umkrystallisiert.

0,0765 g Substanz gaben 0,1847 g CO_2 und 0,0330 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_8O_3$:	Gefunden:
C = 65,85	65,85%
H = 4,88	4,83%

Stuttgart, Dezember 1920.

Untersuchungen über Siambenzoë.

Von Friedrich Reinitzer.

III. Eigenschaften und Zusammensetzung des Lubanolbenzoats.

(Eingegangen den 26. XI. 1920.)

In meiner ersten Mitteilung[1]) habe ich gezeigt, daß sich aus der Siambenzoë ein schön krystallisierender Körper darstellen läßt, den ich Lubanolbenzoat genannt habe. Man erhält ihn anfangs meist in Gestalt von rein weißen, halbkugeligen Krystalldrusen von 4—10 mm Durchmesser, die ziemlich fest an der Glaswand haften. Aus Lösungen, die größere Mengen von ihm enthalten, setzt er sich auch in festen, zusammenhängenden Krusten ab. Aus sehr reinen Lösungen in Aether, die mit Petroläther versetzt sind, erhält man öfter auch Einzelkrystalle oder Gruppen aus wenigen Krystallen, die aber fast stets der Glaswand fest anliegen und nur selten frei in die Flüssigkeit hineinragen. Manchmal bildet er auch sehr zierliche, federförmige oder eisblumenartige Wandbelege, die selbst über die Flüssigkeit an der Gefäßwand emporwachsen. Im reinsten Zustande schmilzt das Lubanolbenzoat bei 72,8° C., also 13,8° höher als die weiße Masse der Mandeln. Die geschmolzene Masse ist klar, farblos oder sehr blaß gelblich, nach dem Erkalten schmierig und zäh, nicht wieder krystallinisch werdend. Durch Zusatz von Aether wird sie wieder krystallinisch, weiß und undurchsichtig. Krystalle von Lubanolbenzoat zu erhalten, die für die krystallographische Untersuchung geeignet sind, ist nicht leicht, da sie beim mechanischen Ablösen fast immer beschädigt werden und Aether, der sie leicht ablöst, die Flächen angreift. — Ich habe mir daher so geholfen, daß ich sie durch Einstellen eines Objektträgers in die Lösung auf diesem auskrystallisieren ließ. Herr Professor Friedr. Becke in Wien war so freundlich, derartig gewonnene Krystalle einer krystallographischen Untersuchung zu unterziehen, wofür ich ihm meinen besten Dank sage. Er schrieb mir hierüber folgendes:

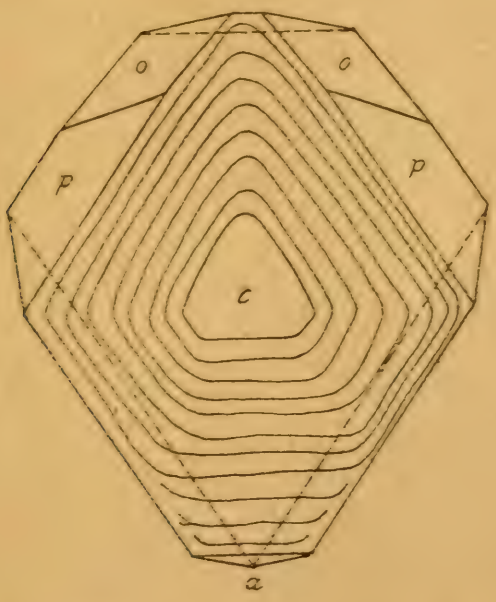
„Es sind Tafeln, nach der b-Axe gestreckt, am Ende von einem schief angesetzten Prisma geschlossen, der Länge nach von einer ($\bar{1}$ o 1) Fläche abgeschrägt, wofern man die Tafelfläche als (001) annimmt. Der Winkel zwischen der Axe b und der Trasse des Prismas wurde auf (001) mit 38° gemessen.

---

[1]) Dieses Archiv 252 (1914), S. 346—349.

Optische Untersuchung. Die Tafeln zeigen gerade Auslöschung, γ' in der Längsrichtung, α' in der Querrichtung[1]). Konoskopisch beobachtet man: Ebene der optischen Axen parallel der Symmetrie-Ebene. Bei krystallographisch richtiger Einstellung des Krystalls tritt auf (001) nach hinten unter einem scheinbaren Winkel[2]) von zirka 50° mit der Normalen von (001) eine Axe, nach vorn (nicht mehr im Gesichtsfelde sichtbar) Mittellinie γ aus. Die Doppelbrechung ist ziemlich hoch."

Um eine bessere Vorstellung von dem Aussehen der Krystalle geben zu können, habe ich Herrn Professor Dr. Rud. Scharizer an der hiesigen Universität ersucht, mir eine krystallographisch richtige Zeichnung eines typischen Krystalles anzufertigen. Die mir von ihm in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellte Zeichnung ist nachstehend dargestellt. Ich spreche ihm für seine freundliche Beihilfe hier meinen verbindlichsten Dank aus. Die dar-



gestellte Form ist tafelförmig, kurz, gedrungen, wie man sie namentlich aus Schwefelkohlenstoff zu erhalten pflegt. Aus einer mit Petroläther versetzten Lösung in Aether erhält man meist dünne, nadelförmige Krystalle durch Streckung nach der b-Axe, die meistens 1—2 mm, gelegentlich jedoch auch 10—12 mm lang werden, jedoch nur Verzerrungen der dargestellten tafelförmigen Form sind. Eine Messung der Winkel war leider unmöglich, da die Flächen fast immer gekrümmt sind. Auch die beiden Flächen p und o sind meist voneinander nicht scharf getrennt, sondern gehen eine schwache Krümmung bildend, ineinander über.

[1]) γ' Schwingungsrichtung der langsamsten, α' der schnellsten Lichtbewegung.

[2]) In Luft gemessen.

Löslichkeit. Das Lubanolbenzoat löst sich schon in der Kälte leicht in Methyl- und Aethylalkohol, Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Essigsäure von 70—95%, Essigsäureanhydrid, Benzol, Toluol, Xylol, Nitrobenzol, Anilin, Dimethylanilin, Chloralhydrat (kalt gesättigte Lösung von ungefähr 85%) und Natriumsalicylat (wässerige Lösung 1 : 1). Schwieriger löst in der Kälte Aether, Petroläther und Milchsäure, von denen der Petroläther am schlechtesten löst. In der Wärme löst Aether und Milchsäure leicht, Petroläther nur wenig besser als kalt. Auch in geschmolzenem Phenol löst sich Lubanolbenzoat beim Erhitzen leicht. Aus der Auflösung in Aether, Petroläther oder Schwefelkohlenstoff oder Gemischen dieser erhält man es leicht in Krystallen; aus allen anderen Lösungsmitteln konnte ich keine Krystalle erhalten. Schlecht löslich, auch in der Hitze, ist es in Ameisensäure. Die heißgesättigte Lösung trübt sich beim Erkalten.

Oxydation in der Wärme. Der Körper oxydiert sich in der Wärme geradeso, wie das ursprüngliche Harz, scheint jedoch noch etwas empfindlicher zu sein wie dieses, da rein weiße Krystalle von ihm nach zweimonatigem Stehen zwischen den Fenstern bei strenger Winterkälte oberflächlich deutlich rötlich wurden. Bei gewöhnlicher Temperatur werden die Krystalle nach längerer Zeit stets gelblich. Der Verdunstungsrückstand einer alkoholischen Lösung wurde in einer Schale bei 40—48° C. durch 32 Tage im Dunkeln aufgestellt. Nach acht Tagen war er rötlichgelb, wurde dann immer röter und schließlich tief gelbrot. Dieser Körper hatte einen Schmelzpunkt von 61.2° C., also sehr nahe demjenigen der Rindenschicht (59,8°) und der Grundmasse des ursprünglichen Harzes (64,2°). Er ist nunmehr in Aether und kaltem Alkohol schwer löslich, in Schwefelkohlenstoff unlöslich, vollständig amorph und nicht mehr zum Krystallisieren zu bringen. Durch Oxydation des ursprünglichen Lubanolbenzoats mit $KMnO_4$ in essigsaurer Lösung in der Hitze kann man, nach Entfernung des Ueberschusses des Oxydationsmittels durch Oxalsäure, ein tief rotbraun gefärbtes Harz erhalten, das genau die Farbe sehr alter Benzoë hat. Diese Beobachtungen zeigen, daß das Lubanolbenzoat bei der Bildung der gefärbten amorphen Kruste des Benzoëharzes sehr stark beteiligt ist.

Farbenreaktionen. Die mit ein wenig Wasser versetzte alkoholische Lösung des Lubanolbenzoats gibt geradeso wie das ursprüngliche Harz mit Eisenchlorid eine Grünfärbung, die in verdünnteren Lösungen mehr gelbgrün, in stärkeren mehr blaugrün ist. Diese Verschiedenheit des Farbentons brachte mich auf den Gedanken, daß die Grünfärbung von einer Spur Vanillin herrühren könnte, die dem Körper hartnäckig anhaftet und dessen blaue Eisenreaktion mit einer gelben Eisenfärbung des Harzes einen grünen Mischton geben könnte. Diese Vermutung erwies sich jedoch als irrig. Oft wiederholtes Ausschütteln mit Natriumhydrosulfit ändert die Reaktion nicht. Außerdem überzeugte ich mich auch, daß die Blaufärbung des Vanillins mit Eisenchlorid bei Gegenwart größerer Mengen von Alkohol nicht eintritt. Die Grünfärbung

ist somit dem Lubanolbenzoat selbst eigen und legt die Vermutung nahe, daß es eine aromatische Ortho-Dioxyverbindung ist. In dieser Vermutung wird man dadurch bestärkt, daß von älteren Beobachtern unter den Produkten der trockenen Destillation des Benzoëharzes Brenzkatechin und Guajakol, unter denen der Kalischmelze Brenzkatechin und Protokatechusäure gefunden worden ist[1]).

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Lubanolbenzoat mit tief kirschroter (1, 6, 577) Farbe[2]). Diese Reaktion ist schon lange vom ursprünglichen Benzoëharz bekannt. Lüdy hat sie auch für sein Benzoresinol angegeben, und Tschirch führt die Schwefelsäurereaktion der Benzoë ausschließlich auf Lüdy's Benzoresinol zurück[3]). Wie man sieht, geschieht dies mit Unrecht, denn die Rotfärbung wird auch durch das Lubanol hervorgerufen. Uebrigens besteht zwischen der Rotfärbung des Lubanolbenzoats und der Siaresinolsäure ein wesentlicher Unterschied. Bei letzterem Körper tritt nämlich gleichzeitig eine kräftige, grünlichgelbe Fluoreszenz auf, welche beim Lubanolbenzoat vollständig fehlt.

Bekanntlich haben zahlreiche Harzalkohole die Eigenschaft, ähnliche Farbenreaktionen zu geben wie die Cholesterine, und Tschirch gibt auch für sein Benzoresinol die Reaktionen von Liebermann und Salkowski-Hesse an[4]). Es lag daher nahe, diese Reaktionen auch mit dem Lubanolbenzoat zu versuchen. In der Tat gibt dieser Körper eine Reihe ähnlicher Farbenreaktionen. Bei der Salkowski'schen Reaktion färbt sich die Schwefelsäure blutrot (26), das Chloroform violettrot (581). In eine Schale gegossen, färbt sich die Chloroformlösung immer deutlicher violett (541) und gibt einen violetten Rückstand (531). Verwendet man für diese Reaktion nach dem Vorschlage von Hesse eine Schwefelsäure von 1,76 sp. Gew., so färbt sich die Schwefelsäure violettrot (576), das Chloroform violett (531) und beim Ausgießen in eine Schale bläulichviolett (516) und hinterläßt einen kräftiger gefärbten Rückstand (506). Führt man die Liebermann'sche Reaktion in der Weise aus, daß man die Lösung in Essigsäureanhydrid mit Schwefelsäure unterschichtet, so färbt sich die Schwefelsäure im unteren Teil gelb, darüber grün, die Essigsäureanhydridlösung blauviolett und purpurrot. Schwenkt man vorsichtig, ohne zu mischen, so wird die Essigsäureanhydridlösung purpurviolett, mischt man völlig, so erhält man eine kirschrote Lösung, die sich nach mehrstündigem Stehen in eine farblose Flüssigkeit mit grünen Farbschlieren und gelbgrüner Fluoreszenz verwandelt.

---

[1]) Jacobsen, Dieses Archiv 1884, S. 366. — Hlasiwetz und Barth, Liebig's Ann. 134 (1865), S. 270.

[2]) Die hinter den Farbenangaben eingeklammerten Zahlen geben die Farbentöne nach dem Code des Couleurs von Klincksieck et Valette, Paris 1908, an. Wenn sich die Farbe allmählich ändert, z. B. dunkler wird, sind mehrere Zahlen angegeben.

[3]) Tschirch, Die Harze und die Harzbehälter. 2. Auflage. Bd. 1, S. 202.

[4]) a. a. O. S. 203.

Sehr bemerkenswert ist das Verhalten zu konzentrierter Chloralhydratlösung. Sie färbt die noch ungelösten Krystalle pfirsichblütrot. Beim Erwärmen lösen sie sich, und die Lösung färbt sich prachtvoll lavendelblau, später indigblau. Auf Zusatz von Schwefelsäure wird die Lösung rotstichig und intensiv kobaltblau. Diese Reaktion scheint nur dann einzutreten, wenn das Chloralhydrat freie Salzsäure enthält. Ist diese nicht vorhanden, so tritt die Blaufärbung erst nach längerem Sieden ein. Daß dabei die Salzsäure die Hauptrolle spielt, sieht man auch aus den folgenden Farbenreaktionen. Erhitzt man Lubanolbenzoat mit konzentrierter Salzsäure, so färbt sich Säure und Substanz pfirsichblütrot. Versetzt man eine Lösung in Essigsäure bei gewöhnlicher Temperatur tropfenweise mit konzentrierter Salzsäure, so entsteht sofort eine violettrote Färbung (586), welche durch weiteren Zusatz immer tiefer, dunkler und feuriger wird (581, 576). Beim Verdünnen mit Wasser verblaßt die Farbe, und es scheidet sich ein weißer Niederschlag aus. Führt man diese Reaktion in der Weise aus, daß man das Lubanolbenzoat in Essigsäureanhydrid löst und mit Salzsäure unterschichtet, so färbt der erste Tropfen die überstehende Flüssigkeit karminrot, weiterer Zusatz kornblumenblau. Durch Vermischen wird die Flüssigkeit erst pfirsichblütrot, dann lila. Alle diese Reaktionen zeigen, daß das Lubanolbenzoat durch starke Säuren und wasserentziehende Mittel leicht in gefärbte Körper übergeht.

Verhalten beim Erhitzen. Um einen genauen Einblick in die Zusammensetzung der Siambenzoë zu erhalten, habe ich mich bemüht, die Menge der freien Benzoësäure aus dem Gewichtsverlust zu bestimmen, der beim Sublimieren der Benzoësäure eintritt. Dabei erhielt ich je nach der Temperatur und den sonstigen Bedingungen in zahlreichen Versuchen sehr verschiedene Zahlen. Ich vermutete daher, daß beim Erhitzen nicht nur die freie Benzoësäure sublimiert, sondern auch ein Teil der an Lubanol gebundenen Säure. In der Tat gibt reines Lubanolbenzoat schon bei 120—140° reichliche Mengen von Benzoësäure ab, die sich in den kühleren Teilen des Gefäßes ansammeln. Erhitzt man noch stärker so tritt ein deutlicher Geruch nach Nelkenöl und später auch nach Guajakol auf.

Verhalten zum polarisierten Licht. Um festzustellen, ob die Substanz die Ebene des polarisierten Lichtes zudrehen vermag, wurde sie sowohl in alkoholischer wie in ätherischer Lösung in einem Lippich'schen Polarisationsapparat mit dreiteiligem Polarisator geprüft. Die Lösung in absolutem Alkohol hatte ungefähr eine Konzentration von 7,2%, die ätherische eine solche von 8,8%. Keine der beiden Lösungen zeigte eine Spur einer Drehung, weder im 100 mm- noch im 200 mm-Rohr. Das Lubanolbenzoat ist somit optisch unwirksam.

Reduktionsvermögen. Da sich das Lubanolbenzoat sehr leicht oxydiert, lag es nahe, zu versuchen, ob es nicht reduzierende Eigenschaften besitzt. Setzt man seine alkalische Lösung zu Fehling'scher Lösung, so tritt beim Kochen zunächst Grün-

färbung und Trübung ein, und nach 24 Stunden setzt sich rotes Kupferoxydul ab. Die ursprüngliche Siambenzoë verhält sich ebenso.

Methoxyl. Durch die Untersuchungen von Bamberger und Gregor[1]) wurde festgestellt, daß die Siambenzoë Methoxylgruppen enthält. Die auf 1000 Teile berechnete Methylzahl wurde gefunden von

Bamberger:	Gregor:
mit 30,0	43,4
und 28,5	43,0

Es war daher wahrscheinlich, daß auch das Lubanolbenzoat Methoxylgruppen enthalten dürfte, was auch tatsächlich der Fall ist. Es wurde zunächst die Methoxylzahl im ursprünglichen Harz bestimmt, wozu ein möglichst reines Stück mit sehr wenig Adern ausgesucht und von der gelben Kruste sorgfältig befreit wurde. Durch einen Vorversuch wurde nach dem Verfahren von Feist[2]) festgestellt, daß es sich tatsächlich um die Methoxyl- und nicht um die Athoxylgruppe handelt. Es wurden durch Vorlage von Dimethylanilin beim Zeisel'schen Verfahren schöne große Krystalle vom Schmelzpunkt 212—214° C. erhalten, welche somit Trimethylphenyliumjodid sind, das bei 211—212° C. schmilzt. Bei der Methoxylbestimmung gaben:

0,2501 g Benzoëharz 0,1610 g AgJ.
Dies gibt 4,107% Methyl
und 8,497% Methoxyl.

somit eine auf 1000 bezogene Methylzahl von 41,07, was mit der Bestimmung von Gregor genügend gut übereinstimmt. Bei der Methoxylbestimmung im Lubanolbenzoat ergaben

0,2434 g Substanz 0,1891 g AgJ.
Dies entspricht 4,956% Methyl
und 10,255% Methoxyl.

Das Lubanolbenzoat enthält somit beträchtlich mehr Methoxyl als das ursprüngliche Harz, woraus folgt, daß in diesem noch Körper vorhanden sein müssen, welche weniger oder gar kein Methoxyl enthalten. Es ist dies einerseits die freie Benzoësäure, andererseits die Siaresinolsäure. Die sehr kleine Menge eines flüchtigen Benzoësäure-Esters, den Lüdy darin nachgewiesen hat, wirkt natürlich im gleichen Sinne, jedoch nur in geringfügigem Maße.

Molekulargewicht. Es wurde nach dem Gefrierpunktverfahren bestimmt. Die ersten Bestimmungen wurden in Eisessig ausgeführt, wobei sich jedoch herausstellte, daß die Essigsäure den Ester teilweise zerlegt.

Prozentgehalt der Lösung	Schmelzpunktserniedrigung	Berechnetes Molekulargewicht
0,5408	0,096°	219,7
1,3212	0,235°	219,3
2,4664	0,391°	246,0
7,3640	1,068°	268,9

[1]) Bamberger und Gregor, Methylzahlen der Harze. Oesterr. Chem.-Ztg. 1898, No. 8 u. 9.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 33 (1900), 2094.

Schon diese starken Abweichungen sprechen dafür, daß der Ester durch die Essigsäure zerlegt wird. Dies konnte auch durch einen besonderen Versuch nachgewiesen werden. Eine Auflösung von Lubanolbenzoat in Essigsäure wurde mit Wasser gefällt, das klare Filtrat genau neutralisiert, stark eingeengt und angesäuert, wobei sich reichlich Benzoësäurekrystalle ausschieden. Auch aus dem Gehalt an Methoxyl und aus der Elementaranalyse muß man, da mindestens ein Molekül Benzoësäure vorhanden sein muß, auf ein höheres Molekulargewicht schließen. Die Bestimmungen wurden daher in Benzol wiederholt.

Prozentgehalt der Lösung	Schmelzpunkts-erniedrigung	Berechnetes Molekulargewicht
0,5464	0,082°	333
2,1103	0,318°	331
6,0760	0,931°	326

Auf graphischem Wege erhält man 334. Aus der Methoxylbestimmung berechnet sich bei Annahme einer einzigen Methoxylgruppe 303.

Elementaranalyse. Die von mir nach dem Dennstedt'schen Verfahren ausgeführten Analysen gaben durchwegs etwas zu niedrige Kohlenstoff- und Wasserstoffzahlen[1]). Die Herren Zinke und Lieb hatten die Freundlichkeit, eine größere Zahl von Analysen nach dem mikroanalytischen Verfahren von Pregl, das für diesen Zweck vorzüglich geeignet ist, auszuführen. Sie stimmen sehr gut auf die Formel $C_{17}H_{16}O_4$, die ein Molekulargewicht von 284 und einen Gehalt an Methoxyl von 10,91% verlangt, was mit den von mir gefundenen Zahlen genügend gut übereinstimmt.

Verseifung des Lubanolbenzoats. Da das Lubanolbenzoat ungemein empfindlich gegen den Sauerstoff der Luft ist und sich diese Empfindlichkeit in alkalischer Lösung wesentlich steigert, ist es ungemein schwierig, das reine Lubanol durch Verseifung zu erhalten. Die Verseifung läßt sich mit wässeriger und mit alkoholischer Kali- oder Natronlauge sowohl in der Kälte wie in der Wärme leicht vollziehen, scheint aber in der Kälte nicht immer vollständig zu verlaufen. Die Abspaltung von Benzoësäure ist jedoch stets leicht feststellbar. Auch Essigsäure spaltet stets, wie schon früher erwähnt, Benzoësäure ab, doch scheint diese Zerlegung immer unvollständig zu sein. Je nach der Art der Verseifung und der nachfolgenden Behandlung und Reinigung hatte das erhaltene Lubanol sehr verschiedene Eigenschaften. Immer war es amorph und konnte nie krystallisiert erhalten werden. Bei sorgfältiger Darstellung wurde es fast weiß erhalten; meist war es aber gelblich oder bräunlich und färbte sich leicht dunkler.

Um mich zu überzeugen, daß dieser Körper wirklich der im Lubanolbenzoat mit Benzoësäure verbundene Alkohol ist, ver-

[1]) Ich mußte das Verfahren nach vielen vergeblichen Versuchen aufgeben. Es scheint für diese Art von Substanzen nicht geeignet zu sein.

suchte ich ihn nach dem Baumann'schen Verfahren zu benzoylieren und erhielt dabei zu meiner Ueberraschung wohl einen schön krystallisierbaren, farblosen Körper, der aber ganz andere Eigenschaften zeigte als das ursprüngliche Lubanolbenzoat. Da dieser Körper die Reaktion mit Eisenchlorid nicht mehr gibt, schloß ich, daß er ein Lubanoldibenzoat sein müsse, was auch die nähere Untersuchung bestätigte. Ein weiterer Versuch ergab auch dementsprechend, daß man das gleiche Dibenzoat auch durch Benzoylieren des Lubanolbenzoats nach dem Baumann'schen Verfahren erhält. Da sowohl das Lubanol wie sein Benzoat gegen Alkalien sehr empfindlich ist, führte ich die Benzoylierung in diesem Falle in der Weise aus, daß ich die Substanz zuerst im Benzoylchlorid löste und dann erst mit Natronlauge schüttelte, was sich sehr gut bewährt hat.

Die weitere Untersuchung des Lubanolbenzoats überließ ich Herrn Dr. Zinke, der noch einige sehr wertvolle Beobachtungen machte, durch die es möglich wurde, sehr überraschende Schlüsse auf den Bau des Lubanols zu ziehen[1]). Es gelang ihm zunächst durch Addition eines Moleküls Brom ein schön krystallisiertes Dibromlubanolbenzoat zu erhalten und dadurch den Nachweis zu liefern, daß das Lubanol eine Doppelbindung enthält. Er fand ferner, daß das Lubanol und sein Mono- und Dibenzoat durch auf verschiedene Art ausgeführte Oxydation Substanzen liefert, die stark nach Vanillin riechen. Hat man das Lubanolbenzoat durch sorgfältige Reinigung vollkommen geruchlos erhalten, so nimmt es nach längerem Stehen wieder starken Vanillingeruch an, wovon ich mich oft überzeugt habe. Er fand weiter, daß Lubanolbenzoat bei vorsichtiger trockener Destillation zunächst Benzoësäure und dann ein stark nach Nelkenöl, später auch nach Guajakol riechendes Oel liefert. Es muß sich also hierbei Eugenol oder Isoeugenol bilden. Das Auftreten des gleichen Geruches konnte er auch bei der Reduktion des Lubanols und seines Benzoats mit Zinkstaub und Essigsäure oder Schwefelsäure feststellen. Da die Elementaranalyse des Lubanols zu der Formel $C_{10}H_{12}O_3$ führt, die auch zu den Analysen der beiden Benzoate und ihrer Dibromide sehr gut stimmt, so kommt man im Zusammenhalt mit den früher genannten Tatsachen zu der überraschenden Schlußfolgerung, daß das Lubanol entweder geradezu Coniferylalkohol oder ein von diesem nur durch ein Stellungsverhältnis (eine andere Stelle der Doppelbindung) verschiedener Körper sein muß.

Der Coniferylalkohol, der obige Summenformel hat, ist zwar von Tiemann und Haarmann bei Zerlegung des Coniferins mit Emulsin als krystallisierter, bei 74—75° schmelzender Körper erhalten worden, doch fanden sie, daß er aus alkalischen Lösungen beim Ansäuern stets als amorphes Polymerisationsprodukt ausfällt, das erst bei 150—160° erweicht. Um das Lubanol möglichst unverändert zu erhalten, zerlegte ich eine alkoholische Lösung des Benzoats mit einer alkoholischen Zehntelnormal-Kalilauge mit sehr geringem Ueberschuß, wobei eine in Alkohol schwer lösliche

[1]) Monatshefte f. Chemie, 41, 423.

Kaliumverbindung herausfällt[1]). Diese wurde mit Alkohol gewaschen, mit Salzsäure und Alkohol gelöst, mit Wasser gefällt und gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Dieser Körper sinterte bei 70° und schmolz bei 99°, verhielt sich also dem Coniferylalkohol sehr ähnlich. In einem anderen Versuch wurde derselbe Vorgang mit stärkerer Lauge und größerem Ueberschuß durchgeführt und hierbei ein Lubanol erhalten, das beim Trocknen rot wurde und erst bei 134° schmolz. In einem dritten Falle erhielt ich ein bei 150° schmelzendes Lubanol. Zinke erhielt noch höher schmelzende Körper, deren Analyse auf ein unter Wasser- oder Sauerstoffaustritt entstandenes Polymerisationsprodukt von der Formel $C_{20}H_{22}O_5$ oder $C_{20}H_{24}O_5$ stimmte. Das auf die eine oder andere Art erhaltene Lubanol gibt in mit Wasser verdünnter alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid keinerlei Färbung geradeso wie der Coniferylalkohol. Versetzt man das mit Natronlauge verseifte Lubanolbenzoat mit viel starker Salzsäure, so wird das herausfallende Lubanol rasch bläulich und beim Erwärmen deutlich blau, später violett. Auch diese Reaktion kommt dem Coniferylalkohol zu. Die Farbenreaktion, die das Lubanolbenzoat mit Chloralhydrat bei Gegenwart von Salzsäure gibt, ist offenbar die gleiche Reaktion. Auch die von Zinke gemachte Beobachtung, daß das Dibromlubanolbenzoat beim Erhitzen unter stürmischer Entwickelung von Bromwasserstoff farblose Krystalle von Benzoësäure liefert, die sich infolge einer Beimengung intensiv blau färben, erklärt sich durch dieses Verhalten, da durch die stürmische Gasentwickelung offenbar etwas Lubanol mitgerissen wird, das durch den Bromwasserstoff blau wird, denn bei langsamer Destillation bleibt die Blaufärbung aus. Auch die früher mitgeteilten Reaktionen des Lubanolbenzoats mit Salzsäure und Essigsäure oder Essigsäureanhydrid stimmen sehr gut mit der Annahme, daß das Lubanol Coniferylalkohol ist. Ebenso würde die früher mitgeteilte Fähigkeit des Lubanolbenzoats, Fehling'sche Lösung zu reduzieren, zum Coniferylalkohol sehr gut passen, da dieser infolge seiner Doppelbindung und als Methylester eines Dioxybenzols sicherlich reduzierende Eigenschaften hat. Dagegen schienen die sogenannten Cholesterinreaktionen des Lubanolbenzoats mit dieser Annahme im Widerspruch zu stehen. Bei näherer Untersuchung stellte sich jedoch heraus, daß diese Reaktionen durchaus nicht auf die Cholesterine beschränkt sind, sondern auch bei vielen einfachen aromatischen Verbindungen eintreten. So gibt das Guajakresinol diese Reaktionen, obwohl seine Konstitution, die durch Schroetter und seine Mitarbeiter ganz sichergestellt ist[2]), mit den Cholesterinen in keinem Zusammenhang steht. Ferner zeigte sich bei Prüfung einer Anzahl einfacher aromatischer Verbindungen, die Herr Dr. Zinke mit Fräulein Wiesler aus-

[1]) Auch der Coniferylalkohol gibt mit Alkalien krystallisierbare Verbindungen.

[2]) G. Schroetter, L. Lichtenstadt, D. Irenau, Ueber die Konstitution der Guajakharzsubstanzen, Ber. 51 (1918), 1587.

führte[1]), wie Coniferin, Eugenol, Eugenolmethyläther, Eugenolbenzoat, Vanillin, Guajakol und ähnliche auf ihr Verhalten bei der Salkowski'schen, Liebermann'schen und Liebermann-Burchhardt'schen Reaktion, daß die meisten dieser Substanzen dem Cholesterin ähnliche Farbenreaktionen liefern. Da auch das Coniferin selbst diese Reaktionen gibt, so stimmen alle bis jetzt ermittelten Eigenschaften ganz einwandfrei mit der Annahme, daß das Lubanol Coniferylalkohol ist. Zu ganz sicherem Nachweis fehlt jedoch noch die Darstellung des Lubanols im krystallisierten Zustande, die bis jetzt auf unüberwindliche Schwierigkeiten gestoßen, jedoch auf neuen Wegen in Angriff genommen ist. Sollte diese Darstellung gelingen, was ich für sehr wahrscheinlich halte, dann wird es möglich sein festzustellen, ob das Lubanol geradezu Coniferylalkohol ist oder ein diesem sehr ähnlicher isomerer Körper.

Jedenfalls sind die bisherigen Ergebnisse geeignet, auf die Entstehung des Benzoëharzes und wahrscheinlich auch vieler anderer Harze ein ganz neues Licht zu werfen und zahlreiche Erscheinungen verständlich zu machen, für die bisher keine Erklärung möglich war. Ich behalte mir vor diese Verhältnisse in einer späteren Mitteilung ausführlich zu behandeln.

Mitteilung
aus der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Instituts der Universität Kiel.

Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins.

Von Paul Horrmann.

II. Ueber das Verhalten der Brompikrotoxinine gegen konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren.

Von Wolfram Behschnidt.

(Eingegangen den 3. II. 1921.)

Seit den ersten Anfängen der systematischen Untersuchungen des Pikrotoxins hat seine leichte Spaltbarkeit in zwei stabile Komponenten das Interesse der wissenschaftlichen Forschung in ganz besonderem Maße angeregt. Die Frage, ob wir in diesem Vertreter der Bitterstoffe ein konstant zusammengesetztes Gemenge oder eine chemische Verbindung zu erblicken haben, ist Gegenstand mühevoller und langwieriger Arbeiten gewesen.

Neuerdings ist auf Grund zahlreicher Molekulargewichtsbestimmungen[2]) insofern Klarheit geschaffen worden, als man die Existenz eines einheitlichen chemischen Molekülkomplexes

[1]) Monatshefte f. Chemie 41, 436.
[2]) J. Sielisch, Ann. 391, 18—22 (1912).

$C_{30}H_{34}O_{13}$, der allerdings leicht in die Bestandteile Pikrotoxinin $C_{15}H_{16}O_6$ und Pikrotin $C_{15}H_{18}O_7$ zerfällt, mit genügender Sicherheit erwiesen hat.

Vielseitig waren die Methoden, die zur Trennung der beiden unter sich auf das engste verwandten Körper angewandt wurden. Schmidt[1]) führte die Spaltung durch Kochen mit Benzol aus. Ungelöst blieb dabei das Pikrotin. Mit Chloroform ging die Zerlegung schon in der Kälte vor sich. Während die erste Versuchsanordnung höchst umständlich war, die letzte kein einheitliches Material lieferte, gab die Bromierung in ätherischer Suspension, die Schmidt[2]) einerseits, Paterno und Oglialoro[3]) andererseits zur Anwendung brachten, befriedigende Resultate. Meyer und Bruger[4]) haben dann zur Reindarstellung der beiden Spaltprodukte empfohlen, das Pikrotoxin in wässeriger Lösung zu bromieren. Das Brom tritt voraussichtlich an eine besonders reaktionsfähige doppelte Bindung des Pikrotoxins. Unter Abspaltung von Bromwasserstoff wird bereits aus der siedenden Lösung das Brompikrotoxinin niedergeschlagen, das Pikrotin krystallisiert dagegen erst in der Kälte, mit wenig Brompikrotoxinin vermischt, aus.

Auffällig waren allerdings die sehr erheblichen Unstimmigkeiten, die hinsichtlich der physikalischen Konstanten des Brompikrotoxinins zu verzeichnen waren. Paterno und Oglialoro gaben als Zersetzungspunkt 240—250° an, Schmidt und Löwenhardt 250—255°, Meyer und Bruger 259—260°.

Durch fraktionierte Krystallisation gelang es[5]), das für einheitlich gehaltene Brompikrotoxinin in zwei Isomere von kaum zu unterscheidendem chemischen Charakter, aber ganz verschiedenartigem physikalischen Verhalten zu zerlegen. Der Zersetzungspunkt des α-Derivates liegt bei 290°, der des β-Derivates bei 280°. Gemische beider schmelzen je nach den Mengenverhältnissen trübe von 240° an und zersetzen sich lebhaft einige Grade oberhalb des Schmelzpunktes. Die Krystallform ist verschieden, die Drehung bei beiden links, bei dem einen ungefähr doppelt so groß als bei dem anderen. Beide sind Dilaktone. Ersetzt man das Brom durch Wasserstoff so gelangt man in beiden Fällen zum Pikrotoxinin.

Durch wässerige Alkalien erhält man leicht die beiden einbasischen Säuren $C_{15}H_{17}BrO_7$, die sich ebenfalls durch den Schmelzpunkt und die Drehung unterscheiden. Entbromt, liefern die beiden Isomeren ein und dieselbe ungesättigte α-Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}O_7$[6]).

Daraus läßt sich in bezug auf die Verschiedenheit der Bromderivate folgern, daß die Stellung des Halogens in den beiden Reihen eine verschiedene ist. Unter diesen Umständen muß die Entbromung zu den gleichen bromfreien Produkten führen.

---

[1]) Schmidt, Ber. 14, 817 (1881); Ann. 222, 322 (1884).
[2]) Schmidt, loc. cit.
[3]) Paterno und Oglialoro, Ber. 10, 83, 1100 (1884).
[4]) R. J. Meyer und Bruger, Ber. 31, 2962 (1899).
[5]) P. Horrmann, Ber. 45, 2090 (1912).
[6]) P. Horrmann, Ber. 46, 2793 (1913).

Durch überschüssiges Alkali entstehen aus Pikrotoxinin und Pikrotin unter Aufspaltung beider Laktongruppen die beiden um je 2 Mol Wasser reicheren Dicarbonsäuren, die Pikrotoxinindicarbonsäure $C_{15}H_{20}O_8$ und die Pikrotindicarbonsäure $C_{15}H_{22}O_9$[1]). Zwischenstufen sind zwei einbasische Säuren, die α-Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}O_7$ und die β-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$, die leicht durch überschüssiges Alkali in die entsprechenden Dicarbonsäuren übergeführt werden können.

Auch verdünnte Mineralsäuren zeigen die Fähigkeit, eine Laktongruppe zu sprengen. Die Reaktion bleibt jedoch bei der Aufnahme von 1 Mol H_2O stehen.

Neben dem rein hydrolytischen Prozeß geht aber hierbei eine Umlagerung im Molekül vor sich: denn die α-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ und die Pikrotoxinsäure $C_{15}H_{18}O_7$ enthalten noch eine Laktongruppe, welche aber gegen überschüssige Alkalien äußerst beständig ist und diesen Säuren vom Ausgangsmaterial stark abweichende Eigenschaften verleiht. Diese Eigentümlichkeit ist so zu erklären, daß voraussichtlich zuerst beide Laktongruppen des Ausgangsmaterials gelöst werden und dann in der zweiten Phase eines der Carboxyle unter Bildung eines sehr beständigen γ-Laktons reagiert.

Ein besonders auffallender Vorgang ähnlicher Art tritt bei der α-Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}O_7$ zutage. Nur kurzes Kochen mit 2 n-Schwefelsäure genügt, um sie quantitativ in die β-Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}O_7$ umzulagern, die im Gegensatz zu der isomeren Verbindung keinen ungesättigten Charakter hat und durch überschüssiges Alkali nicht verändert wird.

Zur Aufklärung der Konstitution der Pikrotoxinderivate hat man Oxydationen in vielfacher Modifikation durchgeführt.

Von Erfolg begleitet waren Oxydationen mit konzentrierter Salpetersäure, die mit verschiedenen Pikrotoxinabkömmlingen durchgeführt waren. So gelangte Wächter[2]), von der Pikrotoxinonsäure $C_{14}H_{16}O_8$ ausgehend, zu einer zweibasischen Säure der Formel $C_{14}H_{14}O_{10}$. Sielisch[3]) erzielte ebenfalls günstige Resultate mit Salpetersäure. Er führte das Brompikrotoxinin $C_{15}H_{15}BrO_6$ unter Aboxydation zweier Kohlenstoffatome in die β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7$ über.

Auch konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren hat man mit Pikrotoxin zur Reaktion gebracht, ohne besonders günstige Erfolge zu erzielen.

Angelico[4]) gelangte vom Pikrotoxin und seinen Hauptspaltprodukten durch Erhitzen mit Salzsäure (D. 1,1) bei 170—180° zu einem Chlorketon der Formel $C_{14}H_{15}ClO_3$, welches sich durch die Bildung eines Osazons als α-Chlorketon erweist. Für die einzelnen Phasen dieser Reaktion, vor allem für die Funktionen der ausgeschiedenen Sauerstoffatome fand er jedoch keine Erklärung.

---

[1]) P. Horrmann, Ber. 45, 3434 (1912); Ann. 411, 273 (1916).
[2]) Wächter, Ber. 49, 1554 (1916).
[3]) Sielisch, Ber. 45, 2555 (1912).
[4]) Angelico, Gazz. 41, I., 46 (1911).

Sielisch[1]) hat die Körper der Einwirkung von Salzsäure unter anderen Bedingungen unterworfen. Er kochte sie längere Zeit mit konzentrierter Salzsäure und bekam aus dem harzigen Reaktionsprodukt durch Wasserdampfdestillation in stark alkalischer Lösung einen Körper der Formel $C_{12}H_{14}O_2$. Aber auch hier ging der Einblick in den Reaktionsverlauf verloren.

Aus diesem Grunde wählte Sielisch als Ausgangsmaterial das bedeutend widerstandsfähigere Brompikrotoxinin. Durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf dieses Halogenderivat stellte er einige gut charakterisierte Verbindungen dar.

Es sei im folgenden kurz auf die Ergebnisse dieser Arbeiten eingegangen. Durch Erhitzen von Brompikrotoxinin mit konzentrierter Salzsäure gelingt es ihm, eine Säure herzustellen, deren Bruttoformel sich von dem Ausgangsmaterial durch $2\,H_2O$ unterscheidet.

$$\underset{\text{Lakton}}{C_{15}H_{15}BrO_6} + 2\,H_2O = \underset{\text{Einbasische Säure}}{C_{15}H_{19}BrO_8}$$

Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure führt ihn zu demselben Ergebnis. Die Ausbeute ist bei Anwendung der letzteren eine bedeutend schlechtere.

Die weiteren Versuche befassen sich mit der Einwirkung der Halogenwasserstoffsäuren auf die mit Hilfe von Alkalien aus Brompikrotoxinin hergestellte Brompikrotoxinsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$. Salzsäure wirkt in der gleichen Weise ein wie Bromwasserstoffsäure. Es kommt zu einer Anlagerung von 1 Molekül Halogenwasserstoff an den zur Reaktion verwandten Körper.

$$C_{15}H_{17}BrO_7 + HCl = C_{15}H_{18}BrClO_7$$
$$C_{15}H_{17}BrO_7 + HBr = C_{15}H_{18}Br_2O_7.$$

Er führt in der gleichen Arbeit auch eine Oxydation des Brompikrotoxinins durch. In relativ guter Ausbeute erhielt er eine Säure der Formel $C_{13}H_{15}BrO_7$. Sie war zweibasisch und enthielt 2 Atome Kohlenstoff weniger als das Ausgangsmaterial. Sielisch konnte ein Hydroxyl als alkoholisches durch Acetylieren nachweisen, so daß die sämtlichen Sauerstoffatome in ihren Funktionen aufgeklärt waren. Zwei sind noch als Lakton vorhanden, vier in den Carboxylgruppen und eins als alkoholisches Hydroxyl.

Diese Versuche waren insofern nicht einwandfrei, als Sielisch kein reines Material in Händen gehabt hat. Denn das verwandte Brompikrotoxinin ist später als Gemisch zweier Derivate erkannt worden[2]). Da dieses zu etwa 86% aus β-Brompikrotoxinin und zu 14% aus α-Derivat besteht, ist anzunehmen, daß die von Sielisch ausgeführten Umsetzungen zu Derivaten des β-Brompikrotoxinins geführt haben, während die des α-Brompikrotoxinins in den Mutterlaugen geblieben sind oder ihm als Gemisch mit dem Reaktionsprodukt des isomeren β-Brompikrotoxinins vorgelegen haben.

Eine Nachprüfung der angestellten Versuche mit einwandfreiem Material erschien aus diesem Grunde erwünscht. Ferner

[1]) Sielisch, loc. cit.
[2]) P. Horrmann, Ber. 45, 2090 (1912).

sollte die Reaktion mit konzentrierter Halogenwasserstoff- und Salpetersäure auf das α-Brompikrotoxinin ausgedehnt und die Eigenschaften der bromfreien Körper festgelegt werden. Denn es erschien bei der kritischen Durchsicht der von Sielisch erzielten Ergebnisse nicht ausgeschlossen, daß die erhaltenen bromhaltigen Derivate des Pikrotoxinins sich bei der Entbromung als Pikrotinabkömmlinge erweisen würden. Es konnte zum Beispiel aus der Hydroxybrompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ (aus α- oder β-Brompikrotoxinin durch Salzsäureeinwirkung entstanden) die α-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ oder vielleicht die β-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ entstehen.

Die Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf β-Brompikrotoxinin in der Siedehitze verläuft unter Aufnahme von 2 Mol Wasser und führt zur Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure nach der Gleichung:

$$C_{15}H_{15}BrO_6 + 2\,H_2O \rightarrow C_{15}H_{19}BrO_8.$$

Die Ausbeute an dieser Säure beträgt bei dem Arbeiten nach der Vorschrift von Sielisch etwa 42%. Sie kann wesentlich vergrößert werden, wenn man durch längeres Schütteln das β-Brompikrotoxinin in konzentrierter Salzsäure zur Lösung bringt und ein Erwärmen der Lösung vermeidet. Sie beträgt dann etwa 72% der theoretisch zu erwartenden.

Die Verbindung zeigte mit geringen Abweichungen die gleichen Eigenschaften wie der Körper, welchen Sielisch aus dem rohen Brompikrotoxinin erhalten hat. Der Zersetzungspunkt wurde bei der krystallwasserhaltigen Säure niedriger gefunden, nämlich 208°, geht aber bis 225°, (Sielisch) hoch, wenn man die Säure aus Essigester wasserfrei zur Abscheidung bringt. Es geht daraus hervor, daß Sielisch tatsächlich das Reaktionsprodukt des β-Brompikrotoxinins dargestellt hat, während das entsprechende Derivat des α-Brompikrotoxinins in den Mutterlaugen geblieben ist.

Es wurde ferner gasförmige Salzsäure in eine Lösung von β-Brompikrotoxinin in Eisessig eingeleitet, um die Einwirkung des Wassers auszuschalten und eventuell zu einem halogenhaltigen Anlagerungsprodukt zu gelangen:

$$C_{15}H_{15}BrO_6 + HCl \rightarrow C_{15}H_{16}ClBrO_6$$

oder

$$C_{15}H_{15}BrO_6 + 2\,HCl \rightarrow C_{15}H_{17}Cl_2BrO_6.$$

Dieses sollte dann in die Hydro-β-Brompikrotoxininsäure übergeführt werden. Ein Reaktionsprodukt konnte aber auf diese Weise nicht erhalten werden.

Das α-Brompikrotoxinin verhält sich ebenso wie das β-Brompikrotoxinin. Es lagert bei der gleichen Reaktion zwei Mol Wasser an und bildet die Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure, welche, verglichen mit dem entsprechenden β-Derivat, abweichende physikalische Konstanten hat.

Bromwasserstoff wirkt auch in der Kälte auf β-Brompikrotoxinin viel energischer ein, denn die Ausbeuten an faßbarem Produkt sind viel geringer.

Ein großer Teil des Materials bleibt, weitgehend verändert, in den Mutterlaugen. Es war aber insofern eine Abweichung gegen

das von Sielisch beschriebene Endprodukt zu verzeichnen, als neben der Säure $C_{15}H_{19}BrO_8$ eine zweite gebromte Säure in allerdings kleiner Menge isoliert werden konnte. Sie hatte die Formel $C_{15}H_{18}Br_2O_7$. Es lag die Vermutung nahe, daß die als Nebenprodukt isolierte Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ identisch sei mit der von Sielisch aus der β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ dargestellten einbasischen Säure derselben Formel. Zum Vergleich wurde deswegen die Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure nach der Vorschrift von Sielisch dargestellt.

Die durch Alkalispaltung aus β-Brompikrotoxinin erhaltene β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ wurde 1 Stunde lang der Einwirkung siedender Bromwasserstoffsäure ausgesetzt. Der auskrystallisierte Körper zeigte in chemischer und physikalischer Hinsicht mit der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ völlige Uebereinstimmung.

Ein großer Teil des Materials war aber durch die siedende konzentrierte Säure während der langen Reaktionsdauer zersetzt, so daß im Höchstfalle eine Ausbeute von 48% erzielt wurde.

Veranlaßt durch das günstige Ergebnis bei der Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf β-Brompikrotoxinin in der Kälte wurde auch hier versucht, durch längeres Schütteln die β-Brompikrotoxininsäure mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei gewöhnlicher Temperatur zur Reaktion zu bringen. Jedoch zeigte sich nach zehntägigem Schütteln, daß nur 20% des Ausgangsmaterials umgesetzt waren. Der Rest wurde unverändert wiedergewonnen. Ein dritter Versuch bestand darin, daß die Suspension erwärmt und solange im Sieden erhalten wurde, bis Lösung eintrat. Dies geschah innerhalb von 10 Minuten. Die Ausbeute betrug 80% der Theorie.

Es war nun von großem Wert, festzustellen, ob diese Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ als intermediäres Produkt bei der Bildung der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ aufzufassen ist, oder ob es sich dabei um eine selbständige Nebenreaktion handelt nach den folgenden Gleichungen:

1. $C_{15}H_{15}BrO_6 + HBr + HOH = C_{15}H_{18}Br_2O_7$
   β-Brompikrotoxinin — einbasische Säure
2. $C_{15}H_{18}Br_2O_7 + HOH = C_{15}H_{19}BrO_8 + HBr$

Zu diesem Zweck wurde die Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ durch Sieden in wässeriger Lösung, dann durch Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure, endlich mit siedender Barytlösung behandelt. Diese Versuche führten in den ersten beiden Fällen zu demselben Resultat. Das angewandte Material wurde unverändert wieder ausgeschieden. Die Einwirkung des Baryts auf die Säure führte zu keinem eindeutigen Ergebnis, da ein gut auskrystallisierendes Reaktionsprodukt nicht gewonnen werden konnte.

Abweichend von der β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ war das Verhalten der α-Brompikrotoxininsäure gegen Bromwasserstoff. Sie geht zwar beim kurzen Erwärmen in Lösung,

fällt aber sehr bald in derben Krystallen wieder aus, ohne daß sie verändert wird. Denn der ausgefallene Körper zeigte die gleichen Eigenschaften wie das Ausgangsmaterial. Erst bei längerem Sieden setzte sich die Säure mit dem Bromwasserstoff um. Ein der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ analoges α-Derivat wird aber nicht gebildet.

In der gleichen Weise wie die konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren zu verschiedenen Derivaten des α- und β-Brompikrotoxinins führen, so werden auch durch die Oxydation mit Salpetersäure zwei verschiedene Körper gewonnen. Sie haben dieselbe Bruttoformel, verschiedenen Schmelzpunkt und zeigen auch eine wesentlich verschiedene spezifische Drehung. Nimmt man als Ausgangsmaterial an Stelle des β-Brompikrotoxinins die mit Hilfe von Salzsäure durch Wasseranlagerung gewonnene Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure, so wird auch aus dieser durch Oxydation dieselbe β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 \cdot 2\,H_2O$ erhalten.

Mit dieser letzteren wurden verschiedene Versuche ausgeführt. Sie wurde längere Zeit über den Schmelzpunkt erhitzt. Eine Abspaltung von Kohlendioxyd konnte nicht nachgewiesen werden. die größte Menge des Reaktionsproduktes erwies sich nach dem Umkrystallisieren aus Wasser als Ausgangsmaterial. Vielleicht handelt es sich bei der Zersetzung um die Bildung eines Säureanhydrides, das durch das Umlösen aus Wasser wieder in die Säure zurückverwandelt wird.

Einen negativen Erfolg hatte auch der Versuch, Thionylchlorid mit der Säure zur Reaktion zu bringen zu dem Zwecke, das alkoholische Hydroxyl durch Chlor zu ersetzen. Thionylchlorid wirkt nur auf die Hydroxyle der Carboxylgruppen ein, denn auch hier wurde nach der Zersetzung des Reaktionsproduktes mit Wasser die Säure $C_{13}H_{15}BrO_7$ regeneriert.

Von Wichtigkeit war es weiter, nachzuweisen, ob die Entbromung der Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ und der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure zu Säuren führte, die mit Derivaten des Pikrotins identisch sind. Es zeigte sich, daß beim Austausch von Brom gegen Wasserstoff das gleiche Produkt aus den beiden Isomeren resultiert. Es mag Pikrotoxinlakton genannt werden. Ihm kommt die Formel $C_{15}H_{18}O_7$ zu.

$$\underset{\text{einbasische Säure}}{C_{15}H_{19}BrO_8} + H_2 = \underset{\text{Lakton}}{C_{15}H_{18}O_7} + HBr + H_2O$$

Anders war das Verhalten der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$. Als Reaktionsprodukt wurde die gut charakterisierte einbasische Dihydro-β-pikrotoxininsäure der Formel $C_{15}H_{20}O_7$ gewonnen.

$$\underset{\text{einbasische Säure}}{C_{15}H_{18}Br_2O_7} + 2\,H_2 = \underset{\text{einbasische Säure}}{C_{15}H_{20}O_7} + 2\,HBr$$

Es besteht somit ein wesentlicher Unterschied in den Produkten der Entbromung. Abweichend von der im vorigen behandelten Bildung eines äußerst stabilen Pikrotoxinlaktons tritt die Carboxyl-

gruppe nicht nachträglich mit einer der im Molekül vorhandenen Hydroxylgruppen in Reaktion.

Die gleiche Versuchsanordnung wurde auf die beiden Dicarbonsäuren der Formel $C_{15}H_{15}BrO_7$ übertragen. Es ließ sich aber hierbei trotz mehrfacher Abänderungen der Versuchsbedingungen kein halogenfreies Produkt isolieren. Es mag das zurückzuführen sein auf die große Löslichkeit der Säuren in Wasser.

Die Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerewitinoff[1]) in den dargestellten Verbindungen war augenblicklich nicht durchzuführen, weil das im Handel befindliche, als Lösungsmittel gebrauchte Pyridin so große Mengen von Methan in Freiheit setzte, daß das Resultat nicht mehr einwandfrei zu bezeichnen war.

Faßt man das Ergebnis der ausgeführten Versuche zusammen, so läßt sich sagen: Die Verschiedenheit der Brompikrotoxinine, wie sie zuerst von Horrmann festgestellt worden ist, tritt deutlich bei allen Derivaten dieser Verbindungen zutage. Sie läßt sich selbst bis zu den Produkten verfolgen, die mit Salpetersäure aboxydiert waren. Sobald das Halogen durch Wasserstoff ersetzt ist, werden aus beiden Reihen die gleichen halogenfreien Produkte gewonnen.

$C_{15}H_{15}BrO_6$ α-Brompikrotoxinin
$C_{15}H_{16}O_6$ Pikrotoxinin ⇄ $C_{15}H_{15}BrO_6$ β-Brompikrotoxinin → $C_{15}H_{16}O_6$ Pikrotoxinin

$C_{15}H_{15}BrO_6$ α-Brompikrotoxinin →
$C_{15}H_{16}O_6$ Pikrotoxinin ⇄
$C_{15}H_{15}BrO_6$ β-Brompikrotoxinin →

$C_{15}H_{17}BrO_7$ α-Brompikrotoxininsäure
$C_{15}H_{17}BrO_7$ β-Brompikrotoxininsäure → $C_{15}H_{18}O_7$ α-Pikrotoxininsäure

$C_{15}H_{15}BrO_6$ α-Brompikrotoxinin →
$C_{15}H_{16}O_6$ Pikrotoxinin ⇄
$C_{15}H_{15}BrO_6$ β-Brompikrotoxinin →

$C_{15}H_{19}BrO_8$ Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure
$C_{15}H_{19}BrO_8$ Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure → $C_{15}H_{18}O_7$ β-Pikrotoxininlakton

Bei der α-Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}O_7$ hat sich eine große Empfindlichkeit gegen siedende Säure nachweisen lassen. Sie geht in die β-Pikrotoxininsäure über, die ein ganz anderes Verhalten zeigt. Abweichend davon werden die α-Brom- und β-Brompikrotoxininsäure durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren nicht in einen entsprechenden Körper umgelagert. Sie sind sehr widerstandsfähige Verbindungsformen, die erst unter dem Einfluß konzentrierter Säuren eine Veränderung erleiden.

[1]) Zerewitinoff, Ber. 45, 2384 (1912).

So hat Sielisch die Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ als Bromwasserstoffanlagerungsprodukt der β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ identifizieren können. Derselbe Körper bildet sich auch, was Sielisch entgangen war, in einer Nebenreaktion bei der Einwirkung konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf β-Brompikrotoxinin, während als Hauptprodukt die Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ gewonnen wird. Die Dibromsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ konnte als primäres Anlagerungsprodukt aufgefaßt werden, das weiterhin bei der Substitution des eingetretenen Broms durch Hydroxyl in die Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ überging. Es gelang jedoch nicht, die Substitution zu verwirklichen, so daß auf eine konstitutionelle Verschiedenheit der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ und der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ geschlossen werden muß.

Ein weiterer Beweis für den Unterschied in der Natur der beiden Körper ist erbracht durch ihr Verhalten bei der Entbromung. Die isomeren Hydroxybrompikrotoxininsäuren liefern beide dasselbe Pikrotoxinlakton, während die Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure bei derselben Reaktion eine gut charakterisierte einbasische Säure entstehen läßt. Bestände zwischen den Verbindungen ein Zusammenhang, so sollte man erwarten, daß entweder bei der Entbromung aus der Hydroxy-α- und β-Brompikrotoxininsäure eine einbasische Säure gebildet wird oder aus der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure ein Lakton.

Eine glatte Erklärung für die Verschiedenheiten in dem Verhalten der gebromten Säuren zu geben, ist fürs erste nicht möglich, weil der innere Bau der Laktone α-Brompikrotoxinin und β-Brompikrotoxinin noch zu wenig bekannt ist.

Experimenteller Teil.

Die Darstellung des Brompikrotoxinins wurde nach folgendem Verfahren ausgeführt:

100 g Pikrotoxin wurden in Portionen von 20 g in 1 Liter Wasser gelöst, mit Bromwasser bis zur Gelbfärbung versetzt, in der Hitze vom Brompikrotoxinin (50 g) abfiltriert und nach dem Erkalten das abgeschiedene Pikrotin (42 g) abgesaugt.

Die sauren Mutterlaugen wurden mit Calciumkarbonat neutralisiert und auf ½ Liter eingedampft. Es schieden sich 10 g Pikrotin ab. Die beiden Pikrotinkrystallisationen wurden je viermal mit heißem Chloroform extrahiert, wobei aus der ersten 31 g, aus der zweiten 8 g Pikrotin ungelöst blieben. Die Chloroformauszüge hinterließen beim Verdunsten 9 g und 1 g Brompikrotoxinin mit wenig Pikrotin. Das in Alkohol relativ leicht lösliche Pikrotin konnte diesem Gemisch durch Auskochen mit kleinen Mengen Alkohol entzogen werden. Dabei blieben ungelöst aus beiden 6,5 g Brompikrotoxinin und in der alkoholischen Lösung 2 g, welche hauptsächlich aus Pikrotin, verunreinigt mit wenig Brompikrotoxinin, bestehen.

Die Ausbeute aus 100 g Pikrotoxin setzt sich zusammen aus 56,5 g Brompikrotoxinin, 42 g Pikrotin und 2 g eines Gemisches von Pikrotin und Brompikrotoxinin.

Das Brompikrotoxinin wurde nun mit einer zur Lösung ungenügenden Menge Alkohol ausgekocht, und zwar so, daß die Mutterlaugen des Auskrystallisierenden zur Lösung neuer Mengen benutzt wurden. Dadurch wurde es zerlegt in 41,8 g β-Brompikrotoxinin und 13,5 g eines Gemisches aus annähernd gleichen Teilen beider vom Zersetzungspunkt 242—250°.

Große Schwierigkeiten bereitete die Darstellung des reinen α-Brompikrotoxinins. Nach vielen Versuchen führte zum Schluß das folgende Verfahren zu einem befriedigenden Ergebnis:

Das Gemisch von α- und β-Brompikrotoxinin wurde in der zehnfachen Menge Essigsäure zur Lösung gebracht. Nach zwölfstündigem Stehen scheidet es sich zum Teil krystallinisch ab. Die ausgefallenen Krystalle waren an α-Brompikrotoxinin angereichert, so daß beim systematischen Auskochen dieses aus Essigsäure gewonnenen Produktes wiederum ein Gemisch von α-β-Produkt herausgelöst wurde und als Rückstand das α-Brompikrotoxinin resultierte. Es zeigte nach dem Umkrystallisieren den Schmelzpunkt 290°.

Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf β-Brompikrotoxinin in der Siedehitze.

Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$.

10 g β-Brompikrotoxinin wurden mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Dabei trat nicht sofort, sondern erst nach einer halben Stunde Lösung ein. Nachdem diese im Vakuum zur Hälfte eingedunstet war, wurde reichliche Krystallabscheidung sichtbar. Durch Absaugen wurden 4,5 g eines würfelförmigen, sauer reagierenden Produktes vom Zersetzungspunkt 208° gewonnen. Ausbeute = 42% der theoretischen. Die Säure ist einbasisch[1]).

Der Zersetzungspunkt der aus Essigester wasserfrei abgeschiedenen Säure liegt bei 225°.

1. 0,1484 g (lufttrocken) gaben 0,2376 g CO_2, 0,0668 g H_2O. 0,0286 g Br.
2. 0,1566 g (lufttrocken) gaben 0,2527 g CO_2, 0,0674 g H_2O. 0,0304 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$:	Gefunden: 1.	2.
C = 44,2	43,7	44,0
H = 4,7	5,0	4,8
Br = 19,6	19,3	19,4

0,6105 g verbrauchten 14,7 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$ (einbasisch):	Gefunden.
15,0	14,7

Spezifische Drehung[2]).

$c = 3{,}208$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -4^\circ 38'$, $[\alpha]_D^{15^\circ} = -70^\circ 55'$.

[1]) Sämtliche Titrationen wurden mit Phenolphthalein als Indikator ausgeführt.

[2]) Die spezifischen Drehungen wurden, wenn nichts Besonderes bemerkt ist, in wässeriger Lösung bestimmt.

Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf β-Brompikrotoxinin in der Kälte.

Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$.

25 g β-Brompikrotoxinin $C_{15}H_{17}BrO_6$ wurden mit der zehnfachen Menge konzentrierter Salzsäure 4 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Das β-Brompikrotoxinin ging dabei in Lösung. Es wurde sodann im Vakuum bei 40° die Salzsäure abdestilliert und der rein weiße, krystallinische Rückstand mit Wasser aufgenommen. Ausbeute 20 g = 72% der theoretischen. Die isolierte Säure konnte durch Umkrystallisieren aus Aceton rein gewonnen werden. Dabei blieb in 0,7 Gewichtsprozent ein krystallinisches Produkt von schwerer Löslichkeit zurück, dessen Zersetzungspunkt bei 344° liegt. Das Hauptprodukt zeigt saure Reaktion und zersetzt sich bei 208°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach dem von Sielisch angewandten Verfahren erhaltenen Körper weist keine Depression auf. Die Säure ist löslich in Aceton, Eisessig, Essigester, leicht löslich in Wasser, Aethyl- und Methylalkohol, so gut wie unlöslich in Benzol, Toluol, Ligroin und Chloroform. Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Wärme und entfärbt alkalische Permanganatlösung in der Kälte. Dagegen ist sie beständig gegen Fehling'sche Lösung. Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung zeigt keine Einwirkung.

Die Reaktionen des Filtrats sind andere. Ammoniakalische Silberlösung zeigt in der Kälte keine, in der Wärme jedoch deutliche Reduktion. Phenylhydrazin bildet ein Hydrazon, das zunächst ölig ausfiel, nach längerer Zeit aber festere Form annahm, ohne rein krystallinisch zu werden. Beim Eindunsten hinterließ das Filtrat eine sirupöse Masse.

1. 0,1532 g (lufttrocken) gaben 0,2467 g CO_2, 0,0677 g H_2O. 0,0297 g Br.
2. 0,1612 g (lufttrocken) gaben 0,2598 g CO_2, 0,0735 g H_2O. 0,0319 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$:	Gefunden: 1.	2.
C = 44,2	43,9	44,0
H = 4,7	4,9	5,1
Br = 19,6	19,4	19,8

0,6581 g verbrauchten 15,5 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$ (einbasisch):	Gefunden:
16,2	15,5

Spezifische Drehung.

$c = 2{,}94$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -4^0\,11'$, $[\alpha]_D^{15^0} = -71^0\,23'$.

Methylester der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure. $C_{16}H_{21}BrO_8 + H_2O$.

2 g der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure wurden in 15 ccm Wasser gelöst, mit Natronlauge neutralisiert und in diese Lösung Silbernitrat in geringem Ueberschuß (1 g) hinzugegeben. Dabei fiel nach einiger Zeit das Silbersalz in gut ausgebildeten Prismen aus. Es wurde abgesaugt, im Vakuum bei 100° entwässert und mit absolutem Methylalkohol übergossen. Nach Zusatz von 2,5 g

Jodmethyl wurde am Rückflußkühler kurze Zeit erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom Jodsilber abfiltriert, die Lösung zur Trockne gebracht. Zur Entfernung nicht in Reaktion getretener Säure wurde der Rückstand mit Natriumkarbonatlösung aufgenommen und das Ungelöste, der Ester, abfiltriert. Der Schmelzpunkt liegt bei 220°. Der Ester löst sich leicht in Aethyl- und Methylalkohol, in Wasser ist er löslich, ebenso in Eisessig, schwerer löslich in Aceton, Essigester, Benzol, Chloroform.

0,1513 g (lufttrocken) gaben 0,2430 g CO_2, 0,0737 g H_2O, 0,0278 g Br.

Berechnet für $C_{16}H_{21}BrO_8 + H_2O$:	Gefunden:
C = 43,7	43,8
H = 5,2	5,5
Br = 18,2	18,3

0,1514 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0058 g

Berechnet für $C_{16}H_{21}BrO_8 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 4,1	3,8

0,1456 g (entwässert) gaben 0,2459 g CO_2, 0,0677 g H_2O, 0,0276 g Br.

Berechnet für $C_{16}H_{21}BrO_8$:	Gefunden:
C = 45,6	46,0
H = 5,0	5,2
Br = 19,0	19,0

Spezifische Drehung.

$c = 1.84$, $l = 2$ dcm. $\alpha_D = -2° 31'$, $[\alpha]_D^{15°} = -69° 29'$.

Aethylester der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure. $C_{17}H_{23}BrO_8 + 3\,H_2O$.

2 g der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ wurden in absolutem Alkohol gelöst und trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit wenig Natriumkarbonatlösung digeriert. Ungelöst blieb der Ester. Bei 230° zersetzt sich die Substanz. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die gleichen wie beim Methylester. Der Aethylester krystallisiert gut aus Wasser mit 3 Mol H_2O.

0,1577 g (lufttrocken) gaben 0,2395 g CO_2, 0,0894 g H_2O, 0,0256 g Br.

Berechnet für $C_{17}H_{23}BrO_8 + 3\,H_2O$:	Gefunden:
C = 41,7	41,4
H = 6,0	6,3
Br = 16,3	16,2

0,1638 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0176 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{23}BrO_8 + 3\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 11,0	10,8

0,1462 g (entwässert) gaben 0,2497 g CO_2, 0,0706 g H_2O, 0,0268 g Br.

Berechnet für $C_{17}H_{23}BrO_8$:	Gefunden:
C = 46,9	46,6
H = 5,3	5,4
Br = 18,4	18,3

Spezifische Drehung.

$c = 2,441$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -4° 2'$, $[\alpha]_D^{15°} = -82° 33'$.

(Schluß folgt.)

Einbanddecken

zum Archiv der Pharmazie

von 1891 bis jetzt, in guter Ausführung,
Kaliko-Bezug mit vorgedrucktem Titel
und Rückentitel in Goldschrift.

Preis pro Stück 5.— M., mit Jahreszahl 7.— M.,
Porto 40 Pfennig.

Zu beziehen vom

Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW 87.

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert [illegible]mmer.**

Apothekenbesitzer in **Kra[illegible]g a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis **5,— Mark** und **40 Pf.** Porto

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein

BERLIN NW 87.

Bestellen Sie sofort bei Ihrem Postamt den 18. Jahrgang (1921) der

Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie

dessen Heft 1 demnächst erscheinen wird.

Sie bietet übersichtliche und zuverlässige Mitteilungen aus denjenigen wissenschaftlichen und technischen Gebieten, welche die pharmazeutische Praxis unmittelbar berühren. Sie berücksichtigt unter Ausschluß rein wissenschaftlicher und fachpolitischer Abhandlungen in erster Linie die neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, Vorschriften für Defektur und Rezeptur, bringt therapeutische Mitteilungen, neue Apparate, Geräte und dergleichen mit Abbildungen.

Die Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie ist daher zu einem ständigen Berater des Apothekers geworden, der sie als Nachschlagewerk für die Praxis und für seine sowie des Arztes Information über Neuerscheinungen von Arzneimitteln heute kaum noch entbehren kann. Da zudem ihr handliches Format die Aufbewahrung erleichtert, wird sie fast täglich, auch die älteren Jahrgänge, benutzt, und immer wieder zur Hand genommen.

Postabonnement: Preis 25 M. einschließl. Bestellgeld, unter Kreuzband 27 M.,
Preis für das Ausland 7 Dollars.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

Berlin NW 87.

Börsenbuchdruckerei Dentor & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 259. Heft 2

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1921.

Ausgegeben den 15. Juni 1921.

INHALT.

Seite

P. Horrmann und **W. Behschnidt**, Ueber das Verhalten der Brompikrotoxinine gegen konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren (Schluß) 81

Y. Funcke, Ueber den Brodie'schen Kohlenwasserstoff Melen, $C_{30}H_{60}$ 93

Th. Sabalitschka, Ueber das Rhizom von Phragmites communis Trin., insbesondere über seinen Zuckergehalt 102

J. Gadamer und **F. Hammer**, Beiträge zur Kenntnis des Scopolins . 110

Derselbe und **F. Knoch**, Ueber die Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf tertiäre, zyklische Amine (Alkaloide) . . 135

O. v. Friedrichs, Ueber die Bedingungen für eine zweckmäßige Herstellungsvorschrift des Neßler'schen Reagenses für die Arzneibücher 158

Eingegangene Beiträge.

P. Horrmann und **F. Bischof**, Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins (Pikrotinketon).

H. Kunz-Krause, Ueber das Vorkommen von Ellagsäure in Rubus Idaeus: Die Ursache der Nachtrübung des Himbeersaftes.

C. Hahmann, Die Verwendung von Copernicia cerifera Mart. mit einem Beitrag zur anatomischen Kenntnis von deren Wurzel, Frucht und Samen.

(Geschlossen den 1. VI. 1921.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie" wird im laufenden Jahre um ein fünftes Heft erweitert erscheinen.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

Einwirkung gasförmiger Salzsäure auf in Eisessig suspendiertes β-Brompikrotoxinin.

10 g β-Brompikrotoxinin wurden mit der fünffachen Menge eines mit Salzsäuregas gesättigten Eisessigs 16 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Das Ausgangsmaterial war nach dieser Zeit nur zum Teil gelöst; durch Absaugen wurden 6 g unverändert wiedergewonnen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedunstet, wobei ein Oel zurückblieb. Beim Aufnehmen mit Wasser schieden sich 0,25 g einer Substanz ab, die als β-Brompikrotoxinin identifiziert wurde. Aus dem Filtrat konnte kein zur Krystallisation neigender Rückstand isoliert werden.

Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf α-Brompikrotoxinin in der Kälte.

Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$.

10 g α-Brompikrotoxinin wurden mit 100 g konzentrierter Salzsäure 5 Tage lang geschüttelt. Die klare Lösung wurde zur Vertreibung der Salzsäure im Vakuum eingedunstet, der krystallinische Rückstand mit Wasser aufgenommen und umkrystallisiert. Es schieden sich 1,5 g einer bei 228° unter Zersetzung schmelzenden Substanz ab. Da die Hauptmenge des Reaktionsproduktes im Filtrat verblieben war, wurde es zur Trockne gebracht und zur Entfernung der Nebenprodukte mit Essigester digeriert. Das Ungelöste wurde abgesaugt. Die Gesamtausbeute betrug 7 g = 78% der Theorie. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton und Essigester wurde der konstante Zersetzungspunkt 228° festgestellt. Der Schmelzpunktsvergleich mit der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure ergab eine Depression. Auf schwache Oxydationsmittel ist die Säure ohne Einfluß, dagegen reduziert sie alkalische Permanganatlösung bereits in der Kälte.

1. 0,1565 g (lufttrocken) gaben 0,2551 g CO_2, 0,0681 g H_2O, 0,0307 g Br.
2. 0,1660 g (lufttrocken) gaben 0,2717 g CO_2, 0,0748 g H_2O, 0,0327 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$:	Gefunden: 1.	2.
C = 44,2	44,4	44,7
H = 4,7	4,9	5,0
Br = 19,6	19,6	19,7

0,2500 g verbrauchten 6 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$:	Gefunden:
6,1	6,0

Spezifische Drehung:

$c = 4{,}137$, $l = 2$ dcm, $a_D = -4^\circ 48'$, $[a]_D^{17^\circ} = -58^\circ 2'$.

Einwirkung von konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf β-Brompikrotoxinin in der Kälte.

I. Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$.

II. Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$.

10 g β-Brompikrotoxinin wurden mit 50 g konzentrierter Bromwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,49 12 Tage

lang geschüttelt. Dabei blieben 3.1 g ungelöst, die abgesaugt und als unverändertes Ausgangsmittel identifiziert wurden. Das braungefärbte Filtrat wurde zur Vertreibung der Bromwasserstoffsäure der Vakuumdestillation unterworfen. Es blieb ein braunes Oel zurück. Mit wenig Wasser aufgenommen, wurde es im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedunstet; dabei schied sich die Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ in derben Krystallen ab, die abgesaugt wurden. Aus der Mutterlauge wurde bei längerem Stehen ein zweiter Körper erhalten, die Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$.

I. Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_8$.

Der in derben tafelförmigen Prismen aus Wasser gut krystallisierende Körper ist eine einbasische Säure, die sich in Wasser im Verhältnis 1 : 25 bei Siedehitze löst. Auch in Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Eisessig, Essigester und Chloroform ist er löslich, in Toluol, Aether, Ligroin und Benzol dagegen so gut wie unlöslich. Der Zersetzungspunkt liegt bei 278°. Die Ausbeute betrug 0,65 g = 7% der Theorie.

Gegen ammoniakalische Silberlösung und Fehling'sche Lösung ist die Säure beständig; Oxydationsmittel wie alkalische Permanganatlösung und Chromsäure wirken erst in der Wärme ein.

Die spezifische Drehung konnte wegen der geringen Löslichkeit in kaltem Wasser und absolutem Alkohol nicht ermittelt werden.

0,1638 g (lufttrocken) gaben 0.2229 g CO_2, 0.0618 g H_2O, 0,0531 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{18}Br_2O_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 36,9	37,1
H = 4,1	4,2
Br = 32,8	32,4

0,1529 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0058 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}Br_2O_7 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 3,7	3,8

0,1471 g (entwässert) gaben 0,2078 g CO_2, 0,0517 g H_2O, 0,0493 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{18}Br_2O_7$:	Gefunden:
C = 38,3	38,5
H = 3,9	3,9
Br = 34,0	33,5

0,4123 g verbrauchten 8,4 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{18}Br_2O_7 + H_2O$:	Gefunden:
8,4	8,4

II. Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_9$.

Die Ausbeute betrug 1,6 g = 20% der Theorie. Die Löslichkeitsverhältnisse sind dieselben wie bei der aus dem gleichen Ausgangsmaterial durch Salzsäureeinwirkung erhaltenen Säure $C_{15}H_{19}BrO_8$. Der Zersetzungspunkt der aus Essigester umkrystallisierten wasserfreien Säure liegt bei 223°, der der krystallwasserhaltigen aus Wasser abgeschiedenen Säure derselben Zusammensetzung bei 208°.

0,1583 g verloren im Vakuum 0,0056 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 4,2	3,5

0,1527 g (entwässert) gaben 0,2505 g CO_2, 0,0606 g H_2O, 0,0309 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8$:	Gefunden:
C = 44,2	44,7
H = 4,7	4,5
Br = 19,6	20,2

0,5261 g verbrauchten 12,4 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{19}BrO_8 + H_2O$:	Gefunden:
12,4	12,4

Spezifische Drehung.

$c = 3{,}93$, $l = 2$ dcm, $a_D = -5^0\,35'$, $[\alpha]_D^{15^0} = -72^0$.

Darstellung der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ aus β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$.

I. Nach dem Verfahren von Sielisch.
II. In der Kälte.
III. Durch kurzes Erwärmen bis zur Lösung.

Das Ausgangsmaterial für die Versuche, die β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ wurde auf folgende Weise dargestellt: 20 g β-Brompikrotoxinin wurden mit 100 g Wasser übergossen und in der Siedehitze tropfenweise mit Kalilauge versetzt, bis alles in Lösung gegangen war. Die erkaltete Lösung wurde darauf mit 2 n-Schwefelsäure angesäuert. Es schieden sich 15 g β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ aus, die den Schmelzpunkt 245° zeigte.

I. 15 g der β-Brompikrotoxininsäure wurden mit 100 ccm konzentrierter Bromwasserstoffsäure am Rückflußkühler 1 Stunde gekocht und die entstandene Lösung auf dem Wasserbade eingeengt. Beim Erkalten krystallisierten langsam derbe tafelförmige Prismen aus. Die Ausbeute betrug 8,6 g = 48% der Theorie. Das Reaktionsprodukt, eine Säure, schmilzt unter Zersetzung bei 278°. Sie ist somit identisch mit dem durch Schütteln des β-Brompikrotoxinins mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure erhaltenen Nebenprodukt der Formel $C_{15}H_{18}Br_2O_7 + H_2O$.

0,1601 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0065 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}Br_2O_7 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 3,7	4,1

0,1536 g (entwässert) gaben 0,2163 g CO_2, 0,0538 g H_2O, 0,0519 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{18}Br_2O_7$:	Gefunden:
C = 38,3	38,4
H = 3,9	3,9
Br = 34,0	33,8

II. Da die Ausbeute an Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure nicht gut war, wurde versucht, durch Abänderung der Versuchsbedingungen die Ausbeute zu erhöhen.

10 g der β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ wurden mit der zehnfachen Menge Bromwasserstoff auf der Schüttelmaschine behandelt. Nach zehntägiger ununterbrochener Einwirkung zeigte

die Hauptmenge der suspendierten Säure noch keine Veränderung. Deshalb wurde abfiltriert und die gelblich gefärbte Lösung im Vakuum verdampft. Aus dem zurückbleibenden öligen Rückstand konnte nach dem Aufnehmen mit Wasser nur 1 g Dibromsäure gewonnen werden.

Die auf dem Filter zurückgebliebene Krystallmasse erwies sich als Ausgangsmaterial. Gewicht 8 g. Ein besseres Resultat ergab die folgende Versuchsanordnung:

III. 5 g der β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7 + H_2O$ wurden in der zehnfachen Menge konzentrierter Bromwasserstoffsäure suspendiert und am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach 12 Minuten war vollständige Lösung eingetreten. Es wurde nun im Vakuum bei 40° verdampft und ein rein weißer krystallinischer Rückstand erhalten. Dieser wurde mit Wasser aufgenommen. Aus der Lösung krystallisierten 3 g Dibromsäure aus, während sich aus den Mutterlaugen durch Eindunsten im Vakuum weitere 1,8 g isolieren ließen, so daß eine Gesamtausbeute von 80% erzielt wurde. Zersetzungspunkt 278°.

Verhalten der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$.

I. Bei mehrstündigem Sieden der wässerigen Lösung.
II. Gegen siedende konzentrierte Bromwasserstoffsäure.
III. Gegen Barythydrat in der Siedehitze.

I. 1 g der Dibromsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ wurde am Rückflußkühler in zur Lösung gerade ausreichender Menge Wasser 5 Stunden gekocht. Beim Erkalten wurden 0,8 g unveränderte Säure wieder gewonnen. Im Filtrat wurde nach Zusatz von Silbernitrat keine Fällung von Halogensilber hervorgerufen. Es war also kein Brom in Form von Bromwasserstoff abgespalten.

II. 1,6 g der Dibromsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ wurden mit der zehnfachen Menge konzentrierter Bromwasserstoffsäure übergossen. Beim Erwärmen ging die Substanz in Lösung. Nach fünfstündigem Sieden krystallisierte die Säure in unveränderter Form wieder aus.

III. Eine Lösung von 2 g Dibromsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ und 1,62 g Baryumhydroxyd in 100 ccm Wasser (1 Mol Säure auf 1¼ Mol Baryumhydroxyd) wurde 2 Stunden lang unter Abschluß der Kohlensäure der Luft gekocht. Darauf wurde mit 2 n-Salzsäure neutralisiert und schwach angesäuert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedunstet, der krystallinische Rückstand mit absolutem Alkohol digeriert, wiederum im Vakuum zur Trockne gebracht und mit wenig warmem Wasser aufgenommen.

Es konnte durch Krystallisation kein Produkt gewonnen werden, das mit der vermuteten Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure identisch ist.

Einwirkung von konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf die α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$.

15 g α-Brompikrotoxinin $C_{15}H_{15}BrO_6$ wurden mit 70 g Wasser übergossen und in der Siedehitze tropfenweise mit Kalilauge versetzt, bis alles in Lösung gegangen war. Die erkaltete Lösung wurde

dann mit Schwefelsäure angesäuert. Es schieden sich 13,5 g einer bei 245° unter Zersetzung schmelzenden Säure aus. Ausbeute der Theorie = 86%.

10 g der auf diese Weise erhaltenen α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ wurden mit der zehnfachen Menge konzentrierter Bromwasserstoffsäure übergossen und zum Sieden erwärmt. Dabei trat bereits beim Erwärmen völlige Lösung ein. Nach ganz kurzem Sieden wurden Krystallabscheidungen sichtbar, die in wenigen Minuten sich stark vermehrten. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und das saure Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht, ohne daß es jedoch möglich war, aus dem öligen Rückstand, der 50% des Ausgangsmaterials ausmachte, ein krystallinisches Produkt zu gewinnen.

Der abfiltrierte Niederschlag wurde aus Wasser umkrystallisiert. Der in schönen Nadeln auskrystallisierende rein weiße Körper zeigte dann den Zersetzungspunkt 245°. Er reagiert sauer und erwies sich als Ausgangsmaterial.

0,1573 g (lufttrocken) gaben 0,2524 g CO_2, 0,0700 g H_2O, 0,0306 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{17}BrO_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 44,2	43,8
H = 4,7	5,0
Br = 19,6	19,5

0,2014 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0102 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{17}BrO_7 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 4,4	5,1

0,1912 g (entwässert) gaben 0,3263 g CO_2, 0,0797 g H_2O, 0,0395 g Br.

Berechnet für $C_{15}H_{17}BrO_7$:	Gefunden:
C = 46,3	46,5
H = 4,4	4,6
Br = 20,6	20,7

0,3616 g verbrauchten 8,8 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{17}BrO_7 + H_2O$:	Gefunden:
8,8	8,8

Verhalten der α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ gegen Schwefelsäure.

1 g der α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ wurde in der zehnfachen Menge 20%iger Schwefelsäure gelöst. Beim Sieden der Lösung unter Rückfluß trat nach ungefähr 5 Minuten eine zunehmende Krystallabscheidung auf. Nach dem Erkalten hatten sich derbe, lange Prismen ausgeschieden, die abgesaugt wurden und in chemischer und physikalischer Hinsicht mit der Säure $C_{15}H_{17}BrO_7 + H_2O$ genau übereinstimmten.

Verhalten der β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{17}BrO_7$ gegen 20%ige Schwefelsäure.

1 g der β-Brompikrotoxininsäure wurde in 30 ccm 20%iger Schwefelsäure gelöst, zum Sieden erhitzt und 1 Stunde lang gekocht. Nach dem Abkühlen schied sich die Säure unverändert wieder

aus. Der Versuch, durch fünfstündiges Kochen eine Veränderung herbeizuführen, führte gleichfalls zu keinem Resultat.

0,1629 g (lufttrocken) gaben 0,2656 g CO_2. 0,0758 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{17}BrO_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 44,2	44,5
H = 4,7	5,2

Oxydation des α-Brompikrotoxinins mit konzentrierter Salpetersäure.

10 g α-Brompikrotoxinin $C_{15}H_{15}BrO_6$ wurden mit 18 ccm konzentrierter Salpetersäure versetzt. Unter Entwickelung von Stickoxyden ging die Substanz beim Erhitzen in Lösung. Nach dem Aufhören der Gasentwickelung wurde die gelbe Lösung mehrmals auf dem Wasserbade nach Zugabe kleiner Mengen Wasser eingeengt. Beim Erkalten krystallisierte das Reaktionsprodukt in rein weißen Nadeln sehr schön aus, im Gegensatz zu dem Oxydationsprodukt des β-Brompikrotoxinins und der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure. Die Ausbeute betrug 3 g. Der Körper reagiert sauer und zeigt dieselben Löslichkeitsverhältnisse wie die isomere Dicarbonsäure aus β-Brompikrotoxinin, unterscheidet sich aber von ihr in physikalischer Hinsicht und im Krystallwassergehalt (4 H_2O). Der Zersetzungspunkt liegt bei 170°. Der Mischschmelzpunkt mit der isomeren β-Dicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ liegt bei 125°, zeigt also eine erhebliche Depression.

0,1630 g gaben 0,2093 g CO_2, 0,0739 g H_2O, 0,0297 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 4\,H_2O$:	Gefunden:
C = 35,9	35,0
H = 5,3	5,0
Br = 18,4	18,2

0,1584 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0270 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 4\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 16,6	17,0

0,1314 g (entwässert) gaben 0,2055 g CO_2, 0,0467 g H_2O, 0,0289 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7$:	Gefunden:
C = 42,9	42,7
H = 4,2	4,0
Br = 22,0	22,0

0,4938 g verbrauchten 22,5 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 4\,H_2O$:	Gefunden:
22,6	22,5

Spezifische Drehung.

c = 2,916, l = 2 dcm, $\alpha_D = +4^0\,12'$, $[\alpha]_D^{15^0} = -72^0\,1'$.

Oxydation des β-Brompikrotoxinins mit Salpetersäure.

β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$.

12 g β-Brompikrotoxinin $C_{15}H_{15}BrO_6$ wurden in 22 ccm konzentrierter Salpetersäure suspendiert. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade trat Lösung und gleichzeitig lebhafte Entwickelung

von Stickoxyden ein, die nach einer Stunde beendet war. Zur Entfernung der überschüssigen Salpetersäure wurde die Lösung mehrmals unter Zusatz geringer Mengen Wasser auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft. Es war schwierig, ein völlig reines Produkt zu isolieren. Vielmehr wurde beim Abkühlen der gesättigten Lösung des öfteren eine schwach gelbgrün gefärbte glasige Masse erhalten; die Gewinnung des reinen, in feinen Nadeln krystallisierenden Körpers ist stets mit beträchtlichem Verlust an Substanz verbunden. Der Zersetzungspunkt lag bei 184°. Die Säure ist identisch mit der unten beschriebenen Dicarbonsäure. Sie zeigt, gemischt mit diesem Präparat, keine Depression des Zersetzungspunktes.

0,1535 g (lufttrocken) gaben 0,2192 g CO_2, 0,0653 g H_2O, 0,0303 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
C = 39,1	39,0
H = 4,8	4,8
Br = 20,0	19,8

0,1623 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0154 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 9,0	9,4

0,1469 g (entwässert) gaben 0,2289 g CO_2, 0,0587 g H_2O, 0,0319 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7$:	Gefunden:
C = 42,9	42,5
H = 4,2	4,5
Br = 22,0	21,7

0,4316 g verbrauchten 21,4 ccm Kalilauge.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ (zweibasisch):	Gefunden:
21,6	21,4

Spezifische Drehung.

$c = 2{,}127$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -2^0\,34'$, $[\alpha]_D^{15^0} = -53^0\,4'$.

Oxydation der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}BrO_8$ mit konzentrierter Salpetersäure.

β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$.

20 g der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ wurden mit 35 ccm konzentrierter Salpetersäure auf dem Wasserbade erwärmt. Es trat lebhafte Entwickelung von Stickoxyden auf. Sobald diese nachgelassen hatte, wurde die Lösung auf dem Wasserbade auf ein geringes Volumen eingedampft und diese Operation unter Zusatz kleiner Mengen Wasser mehrere Male wiederholt, um die Salpetersäure nach Möglichkeit zu verjagen. Beim Erkalten blieb eine krystallinische Masse zurück, die abgesaugt wurde. Die Ausbeute belief sich auf 9,4 g = 50% der Theorie. Die entstandene Säure ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Methylalkohol, Eisessig, Essigester, schwer löslich in Chloroform, so gut wie unlöslich in Aceton, Toluol, Benzol, Aether und Ligroin. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser wird die Säure rein erhalten und hat dann den Zersetzungspunkt 184°.

0,1422 g (lufttrocken) gaben 0,2024 g CO_2, 0,0639 g H_2O, 0,0283 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
C = 39,1	38,8
H = 4,8	5,0
Br = 20,0	19,9

0,1806 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0165 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 9,0	9,1

0,1641 g (entwässert) gaben 0,2581 g CO_2, 0,0647 g H_2O, 0,0360 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7$:	Gefunden:
C = 42,9	42,9
H = 4,2	4,4
Br = 22,0	21,9

0,5452 g verbrauchten 27,1 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ (zweibasisch):	Gefunden:
27,4	27,1

Spezifische Drehung.

c = 2,840, l = 2 dcm, $a_D = -2^0\,17'$, $[a]_D^{15^0} = -53^0\,20'$.

Erhitzen der β-Brompikrotoxininsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ über ihren Zersetzungspunkt.

1 g der Säure wurde im Paraffinbade bei 185° 1 Stunde erhitzt und gleichzeitig ein trockener Luftstrom darüber geleitet. Eine Abspaltung von Kohlensäure konnte nicht nachgewiesen werden. Der Rückstand wurde aus 30 ccm Wasser umkrystallisiert. Die Krystalle hatten eine gelbliche Farbe. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser lieferte reines Material. Die Ausbeute betrug 0,6 g. Der Zersetzungspunkt lag bei 184°.

0,1525 g (lufttrocken) gaben 0,2157 g CO_2, 0,0642 g H_2O, 0,0300 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
C = 39,1	38,6
H = 4,8	4,7
Br = 20,0	19,7

0,1732 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0137 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 9,0	7,9

0,1595 g (entwässert) gaben 0,2492 g CO_2, 0,0616 g H_2O, 0,0339 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7$:	Gefunden:
C = 42,9	42,6
H = 4,2	4,3
Br = 22,0	21,3

Einwirkung von Thionylchlorid auf die β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$.

2 g der im Vakuum bei 100° entwässerten Säure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ wurden mit 6 g Thionylchlorid erwärmt. Die Temperatur wurde dabei langsam auf 100° gesteigert. Nach

4 Stunden hörte die Salzsäureentwickelung auf. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum verdunstet und der zähflüssige Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Es trat dabei eine Trübung und kurz darauf deutliche Krystallabscheidung ein. Zur vollständigen Zerlegung des gebildeten Reaktionsproduktes wurde nach Zugabe einer geringen Wassermenge einige Minuten gekocht. Beim Erkalten setzten sich feine Nadeln ab, die sich aus Wasser gut umkrystallisieren ließen, und sich als die β-Brompikrotoxinindicarbonsäure erwiesen.

0,1650 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0148 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 9,0	9,0

0,1502 g (entwässert) gaben 0,2329 g CO_2, 0,0568 g H_2O, 0,0325 g Br.

Berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_7$:	Gefunden:
C = 42,9	42,3
H = 4,2	4,2
Br = 22,0	21,6

Entbromung der Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$. Pikrotoxinlakton $C_{15}H_{18}O_7 + H_2O$.

3,5 g der Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure wurden in 150 ccm Alkohol gelöst, zum Sieden erhitzt, 0,8 g Ammoniumchlorid in 5 ccm Wasser gelöst, hinzugegeben und in die siedende Lösung in kleinen Portionen Zinkstaub eingetragen, bis sich nach jedesmaligem Eintragen das Zink schwammig abgeschieden hatte. Dann wurde noch einmal dieselbe Menge Ammoniumchlorid und Zinkstaub hinzugegeben, bis die Gesamtmenge Zink 2,4 g betrug. Es wurde vom überschüssigen Zink abfiltriert, das Filtrat erst auf dem Wasserbade eingedampft, dann im Vakuum zur Trockne gebracht, mit 25 ccm 2 n-Schwefelsäure aufgenommen, 1 Stunde in der Kälte digeriert und abgesaugt. Das Reaktionsprodukt wog 1,3 g.

Die geringe Ausbeute legte die Vermutung nahe, daß auf dem Filter neben Zink und Zinkammoniumsulfat noch wesentliche Mengen organischer Substanz ausgeschieden waren. Deshalb wurde der Filterrückstand mit Alkohol extrahiert und dann die Lösung in der oben beschriebenen Weise weiter behandelt. Dadurch wurde die Ausbeute auf 2,3 g = 80% der Theorie erhöht. Das Produkt reagiert neutral. Es schmilzt unter Zersetzung bei 298°. Aus Alkohol krystallisiert es leicht in langen, glänzenden Nadeln. In siedendem Wasser löst es sich im Verhältnis 1 : 25. Löslich ist es ferner in Methylalkohol, Aceton, Eisessig, Essigester. In allen anderen Lösungsmitteln ist es so gut wie unlöslich.

Ammoniakalische Silberlösung und Fehling'sche Lösung werden durch das Lakton nicht verändert; dagegen bewirkt Permanganat in alkalischer Lösung bereits in der Kälte die Oxydation.

0,1543 g (lufttrocken) gaben 0,3088 g CO_2, 0,0842 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 54,9	54,6
H = 6,1	6,1

0,1706 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0090 g.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7$:	Gefunden:
H_2O = 5,5	5,3

0,1596 g (entwässert) gaben 0,3438 g CO_2, 0,0895 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7$:	Gefunden:
C = 58,1	58,8
H = 5,8	6,3

0,3016 g des Laktons $C_{15}H_{18}O_7$ wurden in 30 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge gelöst und eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Zur Neutralisation des überschüssigen Alkalis wurden 12,5 ccm Normal-HCl verwandt. Verbraucht waren somit 17,5 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge, während die Theorie 18,4 verlangt. Der Umschlag bei der Titration ist nicht scharf, weil auch in schwach alkalischer Lösung das Lakton zurückgebildet wird.

0,3016 g verbrauchten 17,5 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7$ (2 Laktongruppen):	Gefunden:
18,4	17,5

Entbromung der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$.

Pikrotoxinlakton $C_{15}H_{18}O_7 + H_2O$.

3,5 g der Hydroxy-β-Brompikrotoxininsäure wurden analog dem vorhergehenden Verfahren entbromt.

Mischschmelzpunkt, Verbrennungen und Löslichkeitsverhältnisse erwiesen die Identität mit dem aus der Hydroxy-α-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{19}BrO_8$ erhaltenen Reduktionsprodukt.

Es wurden 2,3 g Lakton gewonnen, die einer Ausbeute von 82% entsprechen.

Im Verhalten gegen Oxydations- und Reduktionsmittel zeigte sich volle Uebereinstimmung mit dem oben beschriebenen Lakton.

0,1569 g (lufttrocken) gaben 0,3168 g CO_2, 0,0852 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 54,9	55,1
H = 6,1	6,1

0,1559 g verloren im Vakuum bei 100° 0,080 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 5,5	5,1

0,1479 g (entwässert) gaben 0,3135 g CO_2, 0,0781 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7$:	Gefunden:
C = 58,1	57,8
H = 5,8	5,9

0,3112 g verbrauchten 17,3 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_7$ (2 Laktongruppen):	Gefunden:
18,9	17,3

Entbromung der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$.

Dihydro-β-Pikrotoxininsäure $C_{15}H_{20}O_7 + H_2O$.

6 g der Hydrobrom-β-Brompikrotoxininsäure $C_{15}H_{18}Br_2O_7$ wurden in 150 ccm Alkohol gelöst, zum Sieden erhitzt, 2,2 g Ammoniumchlorid, in 15 ccm Wasser gelöst, hinzugegeben und in

die siedende Lösung in kleinen Portionen Zinkstaub eingetragen, bis sich nach jedesmaligem Eintragen das Zink schwammig abgeschieden hatte. Dann wurde noch einmal dieselbe Menge Ammoniumchlorid in wässeriger Lösung und Zinkstaub hinzugefügt, bis die Gesamtmenge Zinkstaub 7,2 g betrug. Es wurde vom überschüssigen Zink abfiltriert, das Filtrat erst auf dem Wasserbade, dann im Vakuum zur Trockne gebracht, mit 25 ccm 2 n-Schwefelsäure aufgenommen, 1 Stunde in der Kälte digeriert und das Ungelöste abgesaugt. Die Ausbeute betrug 2,3 g = 60% der Theorie. Gewisse Mengen blieben in der schwefelsauren Mutterlauge. Diese wurden durch permanentes Ausäthern zurückgewonnen. Die Gesamtausbeute erhöhte sich damit auf 2,6 g = 68% der Theorie. Der Körper krystallisiert aus Wasser in gut ausgebildeten Nadeln und löst sich im Verhältnis 1 : 20. Der Zersetzungspunkt liegt bei 210°. Die Säure löst sich bereits in der Kälte in Alkohol und Methylalkohol, ist löslich in Aceton, Eisessig, Essigester, schwer löslich in Chloroform und so gut wie unlöslich in Benzol, Toluol, Ligroin.

Sie zeigt gegenüber ammoniakalischer Silberlösung und Fehling'scher Lösung schwach reduzierende Eigenschaften. Alkalische Permanganatlösung oxydiert in der Wärme.

0,1732 g (lufttrocken) gaben 0,3435 g CO_2, 0,0986 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{20}O_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 54,5	54,1
H = 6,7	6,4

0,1597 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0096 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{20}O_7$:	Gefunden:
H_2O = 5,5	6,0

0,1501 g (entwässert) gaben 0,3181 g CO_2, 0,0846 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{20}O_7$:	Gefunden:
C = 57,7	57,8
H = 6,5	6,3

0,4078 g verbrauchten 12,3 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge.

Berechnet für $C_{15}H_{20}O_7 + H_2O$ (einbasisch):	Gefunden:
12,3	12,3

Spezifische Drehung (in absolut alkoholischer Lösung).

c = 2,275, l = 2 dcm, $\alpha_D = -23'$, $[\alpha]_D^{15°} = -8° 23'$.

Aethylester der Dihydro-β-Pikrotoxininsäure $C_{17}H_{24}O_7 + H_2O$.

2 g der Säure wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und in diese Lösung Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Alkohol und Salzsäure wurden im Vakuum verdunstet und der Rückstand, der aus schwach gelbgefärbten Krystallen bestand, solange tropfenweise mit Natronlauge versetzt, bis alkalische Reaktion eintrat. Vom Ungelösten, dem Ester wurde abfiltriert. Er wog 1 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde er rein erhalten. Sein Zersetzungspunkt lag bei 180°. Aus Wasser und Alkohol krystallisiert er in gut ausgebildeten Nadeln. In Methylalkohol, Aceton, Essig-

ester und Eisessig ist er ziemlich schwer löslich, in den anderen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Die Ausführung der spezifischen Drehung wurde nicht festgestellt, da die Löslichkeit in Wasser und Alkohol in der Kälte zu gering ist.

0,1517 g (lufttrocken) gaben 0,3150 g CO_2, 0,1048 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{24}O_7 + H_2O$:	Gefunden:
C = 57,0	56,7
H = 7,3	7,7

0,1670 g verloren im Vakuum bei 100° 0,0085 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{24}O_7 + H_2O$:	Gefunden:
H_2O = 5,0	5,1

0,1585 g (entwässert) gaben 0,3488 g CO_2, 0,1024 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{24}O_7$:	Gefunden:
C = 60,0	60,0
H = 7,1	7,2

Versuche zur Darstellung der entbromten α- und β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7$.

10 g der β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2_4H_2O$ wurden in 200 ccm Alkohol gelöst, zum Sieden erhitzt. 3,5 g Ammoniumchlorid, in 15 ccm Wasser gelöst, hinzugegeben und in die siedende Lösung in kleinen Portionen Zinkstaub eingetragen, bis sich nach jedesmaligem Eintragen der Zink schwammig abgeschieden hatte. Dann wurde noch einmal dieselbe Menge Ammoniumchlorid in wässeriger Lösung und Zinkstaub hinzugefügt, bis die Gesamtmenge des Zinks 6 g betrug. Es wurde vom überschüssigen Zink abfiltriert, das Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht und mit 50 ccm 2 n-Schwefelsäure in der Kälte digeriert und abgesaugt. Der Rückstand erwies sich als Zinkammoniumsulfat.

Das schwefelsaure Filtrat, das die leicht lösliche entbromte Säure enthielt, wurde der Aetherextraktion unterworfen, jedoch war die Menge extrahierter organischer Substanz nicht ausreichend, um Untersuchungen über ihre Beschaffenheit anzustellen. Die weiteren Versuche hatten den Zweck, die entbromte Säure als Silbersalz abzuscheiden. Sie führten trotz vieler Bemühungen nicht zum Ziele.

Mit 2 g der α-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 4\,H_2O$ wurden in ganz analoger Weise Versuche unternommen, ein halogenfreies Derivat zu isolieren. Sie hatten jedoch ebenfalls kein positives Ergebnis.

Versuch zur Entbromung der β-Brompikrotoxinindicarbonsäure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ mit Zink und Essigsäure.

4 g der Säure $C_{13}H_{15}BrO_7 + 2\,H_2O$ wurden in 70 ccm 80%iger Essigsäure gelöst, zum Sieden erhitzt und in die siedende Lösung 1,5 g Zinkstaub im Verlauf von 3 Stunden in kleinen Portionen eingetragen. Vom ungelösten Zink wurde abfiltriert und die Lösung mit Wasser verdünnt. Zur Fällung des Zinks wurde Schwefelwasser-

stoff eingeleitet. Das Zinksulfidfiltrat wurde durch Wasserdampfdestillation von der Essigsäure befreit und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand zeigt keine Neigung zur Krystallisation. Aus diesem Grunde wurde versucht, das erwartete Reaktionsprodukt in Form eines Silbersalzes abzuscheiden in der Weise, daß die neutralisierte Lösung mit Silbernitrat versetzt wurde.

Es kam dabei zu einer Abscheidung, die aus Bromsilber und aus organischer Substanz bestand. Durch Behandeln des Niederschlages mit Salpetersäure konnte zwar eine gewisse Menge herausgelöst werden, aber die Masse war von Zersetzungsprodukten derartig verunreinigt, daß von einer Untersuchung Abstand genommen werden mußte.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut zu Stockholm.

Ueber den Brodie'schen Kohlenwasserstoff Melen, $C_{30}H_{60}$.

Von Yngve Funcke.

(Eingegangen den 11. II. 1921.)

Die Trockendestillationsprodukte des Bienenwachses sind wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen. John[1]) hat gefunden, daß durch die einfache Trockendestillation des Wachses Kohlenwasserstoffgas, ölerzeugendes Gas, Wasser, Essigsäure, brenzliches Oel und ein fettes Destillat (Wachsbutter) entstehen. Später hat Ettling[2]) im Jahre 1832 in Liebig's Laboratorium in Gießen Wachsöl durch eine derartige einfache Trockendestillation dargestellt und untersucht. Poleck[3]) und Brodie[4]), die in derselben Weise arbeiteten, widmeten ihre Aufmerksamkeit hauptsächlich dem festen Teil des Destillats. Der erstere hat dabei die kohlenstoffreichen Fettsäuren, der letztere dagegen den ungesättigten Kohlenwasserstoff Melen, $C_{30}H_{60}$, aufgefunden.

Neuerdings haben Ekecrantz und Lundström[5]) das unter dem Namen Wachsöl fortwährend als Heilmittel für äußerlichen Gebrauch angewandte Produkt einer eingehenden Untersuchung unterworfen und gezeigt, daß die Hauptmenge des bei der Trockendestillation mit Calciumoxyd erhaltenen festen Produktes aus dem gesättigten Kohlenwasserstoff Nonokosan, $C_{29}H_{60}$[6]), besteht. Die genannten Verfasser haben auch hervorgehoben, daß die Bildung ungesättigter Kohlenwasserstoffe dadurch denkbar ist, daß bei der Einwirkung von Calciumoxyd bei hoher Temperatur

[1]) Chem. Schriften 4, 38.
[2]) Ann. 2, 253.
[3]) Ann. 67, 174.
[4]) Ann. 71, 144.
[5]) Arch. d. Pharm. 1910, 500.
[6]) Arch. d. Pharm. 1910, 510.

eine Wasserabspaltung stattfindet. Ob bei der einfachen Trockendestillation, d. h. ohne Zusatz von Calciumoxyd, eine ähnliche Bildung von hochmolekularen, ungesättigten Kohlenwasserstoffen wirklich stattfindet, ist indessen nicht bewiesen worden. Die beiden im Bienenwachs enthaltenen Stoffe, die bei der Trockendestillation zur Bildung des ungesättigten Kohlenwasserstoffes $C_{30}H_{60}$ Anlaß geben können, sind Myricylalkohol, $C_{30}H_{61}OH$, und der gesättigte Kohlenwasserstoff N-Hentriakontan, $C_{31}H_{64}$. Aus dem ersteren würde Melen durch Abspaltung von 1 Molekül Wasser entstehen:

$$C_{30}H_{61}OH = C_{30}H_{60} + H_2O$$

und aus dem letzteren durch Abspaltung von 1 Molekül Methan

$$C_{31}H_{64} = C_{30}H_{60} + CH_4.$$

Die Gründe, auf welche Brodie (loc. cit.) seine Annahme stützt, daß das von ihm dargestellte Produkt $C_{30}H_{60}$ sei, sind folgende. Die Prozentzahlen der Analyse, die er für C 85,31% und für H 14,44% angegeben hat, zeigen nur, daß eine Substanz vorliegt, die fast ausschließlich aus Kohlenstoff und Wasserstoff besteht. Jeder Kohlenwasserstoff der Reihe C_nH_{2n} zeigt jedoch das gleiche Verhältnis zwischen den genannten Bestandteilen, d. h. C 85,72% und H 14,28%, und ohne Bestimmung des Molekulargewichts ist der Wert von n nicht zu bestimmen. Brodie hat auch keinen Beweis erbracht, daß in der Tat eine ungesättigte Verbindung vorliege.

Unter diesen Umständen schien mir ein weiterer Beweis für die Angabe Brodie's nötig zu sein, und aus diesem Grunde habe ich meine Untersuchung unternommen. Diese Aufgabe habe ich so aufgefaßt, daß die Angaben Brodie's über den fraglichen Kohlenwasserstoff entweder durch weitere Beweise festgestellt werden müssen, oder es bewiesen werden muß, welchen oder welche Kohlenwasserstoffe das Brodie'sche Melen repräsentierten.

Die Trockendestillationsprodukte, die bei der Erhitzung des Bienenwachses mit Calciumoxyd entstehen, waren bereits von Ekecrantz und Lundström (loc. cit.) einer genauen Untersuchung unterworfen, und beabsichtigte ich daher, nur die Produkte, die bei der einfachen Trockendestillation entstehen, zu untersuchen.

Experimenteller Teil.

Bei meiner Untersuchung habe ich nach der Feststellung der Beschaffenheit des Ausgangsmaterials hauptsächlich dasselbe Verfahren benutzt, welches Ekecrantz und Lundström (loc. cit.) bei ihrer Untersuchung über die Bestandteile des Wachsöls angewandt haben. Die Operationen sind die folgenden:

1. Die Trockendestillation.
2. Die Destillation des Trockendestillationsproduktes mit Wasserdampf.
3. Die Untersuchung des mit Wasserdampf flüchtigen Teiles des Destillats.
4. Die Untersuchung des mit Wasserdampf nicht flüchtigen Teiles des Destillats.

Bei der Untersuchung des Bienenwachses habe ich folgende Werte erhalten:

	Gefunden:	Für reines Bienenwachs angegeben:
Spezifisches Gewicht	0,9649	0,960—0,970
Schmelzpunkt	63° C.	62—64° C.
Säurezahl	20,28	19—21
Esterzahl	75,86	73—76
Verseifungszahl	96,14	92—97
Verhältniszahl	3,74	3,6—4,1

Die Trockendestillation.

Das durch zweimalige Destillation des mit der gleichen Menge Infusorienerde gemischten Wachses aus einer leeren Quecksilberflasche von Eisen über Kohlenfeuer erhaltene Produkt stellte ein braungelbes, eigenartig riechendes Oel dar.

Je nach der Stärke der Erhitzung fällt die Ausbeute höher oder niedriger aus. Mir scheint es, daß es am besten ist, die Destillation nicht zu langsam vorzunehmen, da sonst die Ausbeute an höheren Kohlenwasserstoffen sehr vermindert wird, wahrscheinlich dadurch, daß die zunächst entstehenden hochmolekularen Produkte beim längeren Verbleiben in dem Destillationsgefäße eine weitere Zersetzung erleiden. Das gesamte Trockendestillationsprodukt ist als solches direkt keiner näheren Untersuchung unterworfen worden, sondern ich habe damit unmittelbar die Destillation mit Wasserdampf vorgenommen.

Die Untersuchung des mit Wasserdampf flüchtigen Teiles des Destillats.

Die Gesamtmenge des Destillats wurde mit verdünnter Kalilauge behandelt, um eventuell anwesende Säuren zu binden und dann, nachdem die überschüssige Lauge durch Waschen mit Wasser entfernt war, der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat wurde hierauf der mit Wasserdampf flüchtige Teil einer fraktionierten Destillation unterworfen. Für jede Fraktion wurden Gewicht, Jodzahl und Molekulargewicht (auf kryoskopischem Wege) festgestellt, wobei folgende Werte erhalten wurden:

No.	Temperatur	Gewicht	Jodzahl	Mol.-Gew.
1	unter 100° C.	13,00 g	208,41	101,70
2	100—110°	4,15 g	161,08	98,30
3	111—120°	4,80 g	156,38	103,25
4	121—130°	4,25 g	148,88	112,15
5	131—140°	8,50 g	146,13	104,75
6	141—150°	6,40 g	143,42	117,90
7	151—160°	9,40 g	137,60	122,65
8	161—170°	8,35 g	129,05	138,50
9	171—180°	10,95 g	117,76	153,80
10	181—190°	8,85 g	117,93	167,90
11	191—200°	10,10 g	110,49	171,85
12	201—210°	10,95 g	101,15	171,40
13	211—220°	6,15 g	96,53	195,30
14	221—230°	5,20 g	94,36	216,85
15	231—240°	13,15 g	90,77	227,90
16	241—250°	12,90 g	88,33	218,00
17	251—260°	9,30 g	86,72	251,22

Gewisse Unregelmäßigkeiten bezüglich der Jodzahl und des Molekulargewichts machen es wahrscheinlich, daß in den untersuchten Destillationsprodukten noch ein anderer Körper als Kohlenwasserstoffe enthalten sein mußte. Die Fraktionen wurden deshalb wieder vereinigt und mit metallischem Natrium erhitzt. Die bei der erneuten Destillation erhaltenen Fraktionen wurden dann von neuem in derselben Weise wie früher behandelt. Die gefundenen Werte für Jodzahl und Molekulargewicht sind folgende:

No.	Temperatur	Gewicht	Jodzahl	Mol.-Gew.
1	unter 100° C.	2,10 g	192,12	97,50
2	101—110°	0,85 g	157,84	114,00
3	111—120°	1,80 g	157,75	114,90
4	121—130°	2,95 g	159,55	119,40
5	131—140°	1,25 g	160,03	122,60
6	141—150°	2,85 g	145,36	118,90
7	151—160°	3,50 g	137,09	126,00
8	161—170°	4,25 g	130,53	133,90
9	171—180°	6,75 g	125,45	150,15
10	181—190°	2,05 g	114,47	166,90
11	191—200°	4,10 g	112,32	176,00
12	201—210°	4,75 g	107,34	190,40
13	211—220°	—	—	—
14	221—230°	2,70 g	98,27	184,00
15	231—240°	7,05 g	95,06	191,00
16	241—250°	4,30 g	92,12	219,00
17	251—260°	1,25 g	90,11	236,50

Die Werte der letzten Tabelle zeigen im allgemeinen eine größere Regelmäßigkeit als die der früheren. Es ist jedoch auffallend, daß in dieser Tabelle die Fraktionen 2—5 (101—140° C.) und 12—15 (201—240° C.) nur kleine Verschiedenheiten bezüglich der Jodzahlen und der Molekulargewichte zeigen. Zum Vergleich mögen hier die berechneten Jodzahlen und die Molekulargewichte für die ungesättigten Kohlenwasserstoffe C_6H_{12} — $C_{17}H_{34}$ und die berechneten Werte der Molekulargewichte für die gesättigten Kohlenwasserstoffe C_6H_{14} — $C_{17}H_{36}$ angeführt werden:

C_nH_{2n}	Jodzahl	Mol.-Gew.	$C_nH_{2n\mp2}$	Mol.-Gew.
C_6H_{12}	300,21	84	C_6H_{14}	86
C_7H_{14}	258,98	98	C_7H_{16}	100
C_8H_{16}	226,60	112	C_8H_{18}	114
C_9H_{18}	201,43	126	C_9H_{20}	128
$C_{10}H_{20}$	181,28	140	$C_{10}H_{22}$	142
$C_{11}H_{22}$	164,80	154	$C_{11}H_{24}$	156
$C_{12}H_{24}$	150,10	168	$C_{12}H_{26}$	170
$C_{13}H_{26}$	139,45	182	$C_{13}H_{28}$	184
$C_{14}H_{28}$	129,49	196	$C_{14}H_{30}$	198
$C_{15}H_{30}$	120,86	210	$C_{15}H_{32}$	212
$C_{16}H_{32}$	113,30	224	$C_{16}H_{34}$	226
$C_{17}H_{34}$	106,64	238	$C_{17}H_{36}$	240

Aus der Tabelle scheint hervorzugehen, daß in den Fraktionen 101—260° die Kohlenwasserstoffe der Reihen C_8H_{16} — $C_{16}H_{32}$ bzw. C_8H_{18} — $C_{16}H_{34}$ repräsentiert sind. Es geht auch aus dieser Tabelle hervor, daß das Verhältnis zwischen ungesättigten und gesättigten Kohlenwasserstoffen beinahe konstant ist. Als Mittel berechnet

sich für das fragliche Destillat etwa 70% Kohlenwasserstoffe der Reihe C_nH_{2n} und etwa 30% der Reihe C_nH_{2n+2}. Bei der Trockendestillation mit Calciumoxyd haben Ekecrantz und Lundström (loc. cit.) in dem entsprechenden Destillate etwa 80% Kohlenwasserstoffe der Reihe C_nH_{2n} und etwa 20% der Reihe C_nH_{2n+2} gefunden.

Untersuchung des mit Wasserdampf nicht flüchtigen Teiles.

Der Teil des Trockendestillationsproduktes, der mit Wasserdampf nicht flüchtig war, erstarrte nicht bei der Abkühlung. Das noch ziemlich dünnflüssige, dunkelbraune Oel wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und der Destillation unter vermindertem Druck unterworfen. Die Destillation wurde so lange fortgesetzt, bis etwa die Hälfte übergegangen war. Das Destillat stellte ein hellgelbes Oel dar. Für dieses habe ich nur die durchschnittliche Jodzahl und das mittlere Molekulargewicht ebullioskopisch bestimmt. Jodzahl: 71,58; Molekulargewicht: 349,1.

Der Rückstand wurde hierauf in einer Kältemischung abgekühlt, wobei die ganze Masse zu einem Brei erstarrte. Dieser wurde dann schnell abgesaugt, die feste Masse auf Tontellern getrocknet und mit kaltem Aceton geschüttelt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Aceton wurde eine schmutzig weiße Masse erhalten, die durch mehrmals wiederholtes Umkrystallisieren aus kochendem Aceton in weiße, perlmutterglänzende Krystallblätter verwandelt wurde. Schmelzpunkt: 58°.

Um eventuell anwesende sauerstoffhaltige Substanz zu entfernen, wurde auch in diesem Falle das Produkt mit Natriummetall erhitzt und die noch warme Flüssigkeit, nach dem Entfernen von unangegriffenem Metall, auf einen vorher erwärmten Tonteller ausgegossen. Nach fortgesetzter Erhitzung im Trockenschrank bei 150° C. war die Flüssigkeit zum größten Teil von dem Tonteller eingesaugt, so daß das an der Oberfläche zurückgebliebene entfernt werden konnte. Nach dem Erkalten wurde der Teller grob pulverisiert und das Pulver mehrmals mit Aceton ausgekocht. Das Produkt habe ich dann in Form feiner, weißer, seideglänzender Krystallblättchen erhalten. Schmelzpunkt: 59°.

Da es sich bei den weiteren Versuchen herausstellte, daß sich diese Substanz beim Behandeln mit kaltem Aether darin teilweise löste, während der unlösliche Teil seine krystallinische Struktur behielt, so konnte mit Sicherheit gefolgert werden, daß kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemenge verschiedener hochmolekularer Kohlenwasserstoffe vorlag. Die Substanz wurde deshalb mit kaltem Aether geschüttelt, bis nichts mehr davon gelöst wurde. Die beiden in dieser Weise erhaltenen Substanzen — die in kaltem Aether lösliche Substanz wird mit (I), die darin unlösliche mit (II) bezeichnet — wurden hierauf durch mehrmals wiederholtes Umkrystallisieren aus kochendem Aceton gereinigt und so als schöne, perlmutterglänzende Krystallblättchen erhalten.

Von den auf diese Weise erhaltenen Substanzen wurden in erster Linie die Jodzahlen bestimmt. Als Jodzahl der Substanz I wurde 29,42 gefunden. Aus dieser Jodzahl scheint hervorzugehen,

daß auch dieses Produkt nicht einheitlich sein konnte, da die ungesättigten Verbindungen, welche hier in Frage kommen können, wahrscheinlich aus hochmolekularen Kohlenwasserstoffen mit etwa 26 Kohlenstoffatomen bestehen müßten (für $C_{26}H_{52}$ berechnet sich die Jodzahl 69,63). Nach diesem Verhalten dürfte hier vielmehr ein Gemenge von etwa 40% ungesättigten und 60% gesättigten Kohlenwasserstoffen vorliegen. Die gesättigten Kohlenwasserstoffe, welche hier in Betracht kommen können, dürften ungefähr 26 Kohlenstoffatome enthalten, und zwar als Hauptprodukte aus dem Bienenwachse stammen: unzersetztes Heptakosan $C_{27}H_{56}$ und Pentakosan $C_{25}H_{52}$.

Die Hauptreaktionen dürften die folgenden sein:

$$C_{27}H_{56} = C_{26}H_{52} + CH_4.$$
$$C_{25}H_{51}.COOH = C_{25}H_{52} + CO_2.$$

Weitere Untersuchungen von der Substanz I wurden bisher nicht ausgeführt.

Die Jodzahl der Substanz II wurde zu 14,1 ermittelt; auch in diesem Falle konnte gefolgert werden, daß ein Gemenge aus ungesättigten und gesättigten Verbindungen vorliegen mußte. Da die ungesättigten Substanzen, welche hier in Frage kommen können, etwa 30 Kohlenstoffatome enthalten dürften (für $C_{30}H_{60}$ berechnet sich die Jodzahl 60,35), so könnte das Gemenge aus etwa 20% ungesättigten und 80% gesättigten Kohlenwasserstoffen bestehen. Die gesättigten Kohlenwasserstoffe enthalten am wahrscheinlichsten ungefähr 30 Kohlenstoffatome, und zwar bestehen dieselben als Hauptprodukte aus dem aus dem Bienenwachse stammenden unzersetzten N-Hentriakontan, $C_{31}H_{64}$ und Nonokosan, $C_{29}H_{60}$.

Die Hauptreaktionen sind hier die folgenden:

$$C_{31}H_{64} = C_{30}H_{60} + CH_4.$$
$$C_{30}H_{61}OH = C_{30}H_{60} + H_2O.$$
$$C_{29}H_{59}.COOH = C_{29}H_{60} + CO_2.$$

Die in der letztgenannten Formel angegebene Mellisinsäure kann nach Ekecrantz und Lundström (loc. cit.) durch Oxydation aus dem durch Verseifung des im Bienenwachse vorkommenden Myricylpalmitats gebildeten Myricylalkohol entstanden gedacht werden.

Da es von großem Interesse war, die ungesättigten Kohlenwasserstoffe von den gesättigten zu trennen, wurden diesbezügliche Versuche mit allen gewöhnlich gebrauchten Lösungsmitteln ausgeführt. Wegen der großen Aehnlichkeit in bezug auf Löslichkeit sowie andere physikalische Eigenschaften, die von vornherein zu erwarten war, konnte auf diesem Wege kein befriedigendes Resultat erzielt werden. Um wenigstens einigermaßen einen Einblick in die Zusammensetzung dieser Substanz erhalten zu können, wurde ein Teil derselben mit Bromwasser behandelt, um den ungesättigten Teil in ein Bromderivat zu überführen, in der Hoffnung, daß es auf diesem Wege möglich sei, eine Trennung zu erzielen. Da es sich erwies, daß die Substanz merkliche Mengen Brom aufnahm, wurde die Bromierung mit der ganzen Substanzmenge in der Weise ausgeführt, daß das feste Präparat mit Bromwasser andauernd

geschüttelt und schließlich das überschüssige Brom durch Waschen entfernt wurde. Nach dem Trocknen im Exsikkator wurde die Jodzahl bestimmt und erwies sich gleich Null. Von einem gewissen Interesse war die Gewichtsvermehrung, welche die Substanz durch die Bromierung aufwies. Diese betrug annähernd 10%, eine Gewichtszunahme, welche mit der oben angegebenen Relation zwischen den in der Substanz enthaltenen gesättigten und ungesättigten Verbindungen im Einklang steht.

Um den bromierten Teil von den übrigen Verbindungen zu trennen, wurde das bromierte Produkt in Kohlenstofftetrachlorid gelöst, und diese Lösung sodann mit kaltem Aceton fraktioniert gefällt. Von den so erhaltenen Fraktionen wurde eine durch wiederholtes Umkrystallisieren aus kochendem Aceton gereinigt. Dieselbe erwies sich als halogenfrei und besaß einen Schmelzpunkt von 68°. Aus diesem Verhalten war zu schließen, daß dieses Produkt aus N-Hentriakontan, $C_{31}H_{64}$, bestand. Gleichzeitig scheint dadurch bestätigt zu sein, daß es sich bei der Substanz II um Kohlenwasserstoffe mit einem Kohlenstoffgehalt von etwa 30 Kohlenstoffatomen handelt.

Von der Substanz II wurden noch folgende Bestimmungen ausgeführt: Schmelzpunkt 66°. Molekulargewicht, ebullioskopisch ermittelt, (Chloroform als Lösungsmittel) 420,5.

Elementaranalyse:

0,2998 g Substanz gaben 0,9384 g CO_2 und 0,3926 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für C_nH_{2n}:	$C_{29}H_{60}$:	$C_{31}H_{64}$:
C 85,39	85,72	85,29	85,32%
H 14,54	14,28	14,71	14,68%

Eine zweite Analyse gab übereinstimmende Resultate.

Was die Molekulargewichtsbestimmung betrifft, so konnte leider wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz das kryoskopische Verfahren nicht benutzt werden. Aus dem ebullioskopisch gefundenen Molekulargewichte darf man keine bestimmten Folgerungen über die Zusammensetzung der Substanz ziehen, weil diese Methode an und für sich bereits ziemlich ungenau ist und die Resultate noch mehr unsicher werden, wenn es sich um so große Molekulargewichte handelt. Jedenfalls dürfte das gefundene Molekulargewicht jedoch noch eine Stütze für die früher erwähnte Auffassung liefern, daß es sich hier um einen Kohlenstoffgehalt von etwa 30 Atomen handelt.

Aus der Elementaranalyse kann man gleichfalls keine anderen bestimmten Schlüsse ziehen, als daß die Substanz sauerstofffrei ist und somit ausschließlich aus Kohlenwasserstoffen besteht. Es sei jedoch bemerkt, daß, wenn man die oben erwähnte Annahme macht, die Substanz aus 20% ungesättigten und 80% gesättigten Kohlenwasserstoffen mit 30 Kohlenstoffatomen besteht, so berechnet sich der Kohlenstoffgehalt dieses Gemenges zu 85,39%, also genau zu dem Wert, der bei der Analyse gefunden wurde. Daß die Uebereinstimmung vollständig ist, muß natürlich in Anbetracht der unvermeidlichen Versuchsfehler als ein Zufall angesehen werden, wes-

halb aus diesem Verhalten über die Zusammensetzung des Gemenges keine bestimmten Folgerungen gemacht werden dürfen.

Zum Schluß sei bemerkt, daß, wie schon zu erwarten war, sich das Verhältnis zwischen Kohlenwasserstoffen von niedrigerem und höherem Molekulargewicht ändert, je nachdem die Trockendestillation des Bienenwachses langsam oder rasch ausgeführt wird, und zwar herrschen bei langsamer Destillation die niedrigeren Moleküle, bei rascher Destillation die höheren vor.

Die Schlußfolgerungen, welche aus dieser Untersuchung gezogen werden können, sind in folgender Weise zusammenzufassen:

1. Bei einfacher trockener Destillation von Bienenwachs wird ein Gemenge aus gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffen erhalten, das in geringem Maße durch sauerstoffhaltige Bestandteile verunreinigt ist. In den niedriger siedenden Fraktionen herrschen die ungesättigten Kohlenwasserstoffe vor, während in den höher siedenden Fraktionen die Verhältnisse umgekehrt liegen.

2. Die Geschwindigkeit, mit welcher die Trockendestillation ausgeführt wird, ist für den Gehalt des Produktes an höhermolekularen Kohlenwasserstoffen maßgebend, indem eine rasch ausgeführte Destillation in bezug auf diese die beste Ausbeute gibt.

3. Die in den Trockendestillationsprodukten enthaltenen festen Kohlenwasserstoffe können durch Behandeln mit kaltem Aether in zwei Gruppen getrennt werden, von denen die eine Kohlenwasserstoffe mit etwa 25 Kohlenstoffatomen, die andere aber Kohlenwasserstoffe mit etwa 30 Kohlenstoffatomen enthält. Die in jeder dieser Gruppen enthaltenen Koxlenwasserstoffe voneinander zu trennen, ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, da die Kohlenwasserstoffe jeder Gruppe in physikalischer Hinsicht sehr übereinstimmende Eigenschaften aufweisen.

Da der Zweck dieser Arbeit eine Nachprüfung der Angaben von Brodie über den ungesättigten Kohlenwasserstoff Melen, $C_{30}H_{60}$, war, so will ich, auf die Resultate gestützt, welche bei dieser Untersuchung erhalten worden sind, seinen Angaben eine kürzere Besprechung widmen.

Nachdem Brodie den Schmelzpunkt seiner Substanz zu 62° angegeben und eine Elementaranalyse angeführt hat, welche die folgenden Werte ergab:

Berechnet für C_nH_{2n}:	Gefunden:
C 85,72	85,31%
H 14,28	14,44%

fährt er fort: „Der Unterschied zwischen dem berechneten und dem gefundenen Wasserstoff ist nur 0.16%, also der Theorie so nahe, als man bei den Analysen derartiger Stoffe erwarten kann. Cerotin schmilzt bei 81°, der Kohlenwasserstoff, den ich Ceroten genannt habe, bei 57—58° C. Melissin schmilzt bei 85° und der Kohlenwasserstoff des Wachses bei 62° C.; alle zeigen einen vollkommen analogen Unterschied in ihren Schmelzpunkten. Da es so vieler Operationen bedarf, um den Kohlenwasserstoff in reinem Zustande zu bekommen, so war es mir unmöglich, mit der reinen

Substanz weitere Versuche zu machen. Die Analysen indessen, die Analogie jenes anderen Körpers und die Art seiner Bildung können keinen Zweifel lassen, daß es der Kohlenwasserstoff des Wachsalkohols, $C_{30}H_{60}$, ist, für den ich den Namen Melen vorschlage."

Diese Beweisführung, welche an großen Mängeln leidet, kann man jetzt nicht gutheißen, obschon dies bei dem damaligen Stand der Wissenschaft, wo Brodie seine Untersuchungen ausführte, wohl möglich war. Man könnte fragen, weshalb Brodie mit dem Wasserstoffgehalt gerechnet und nicht mit dem sicherer zu bestimmenden Kohlenstoffgehalt, der mit dem von mir gefundenen in gutem Einklang steht? Eine besondere Schwäche der Brodie-schen Beweisführung liegt darin, daß er es unterlassen hat, einwandfreie Beweise dafür zu liefern, daß in dem Melen eine einheitliche, ungesättigte Verbindung vorlag. Die Elementaranalyse kann, wie ich schon hervorgehoben habe, keine Beweise dafür liefern. Auch den Erörterungen Brodie's über die Relationen zwischen den Schmelzpunkten der in dem obigen Zitate angeführten Substanzen, kann keine Bedeutung zugeschrieben werden, zumal da es zweifelhaft sein dürfte, ob die von Brodie aus chinesischem Wachs dargestellte Substanz Ceroten, $C_{27}H_{54}$, einheitlich gewesen ist.

Auf Grund der Resultate, die ich durch meine Untersuchung über die bei der trockenen Destillation von Bienenwachs entstandenen Produkte erhalten habe, muß es genügend bewiesen sein, daß die von Brodie dargestellte Substanz nicht einheitlich war, sondern aus einem Gemenge von gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffen mit etwa 30 Kohlenstoffatomen bestand. An dem Vorhandensein des ungesättigten Kohlenwasserstoffes $C_{30}H_{60}$ in diesem Gemenge kann allerdings nicht gezweifelt werden. Derselbe ist aber bisher hieraus noch nicht im reinen Zustande isoliert worden, weshalb die Angaben über diesen ungesättigten Kohlenwasserstoff Melen, $C_{30}H_{60}$, welche auf der Untersuchung von Brodie basieren, aus der chemischen Literatur vorläufig zu streichen sein dürften.

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut
der Universität Berlin.

Ueber das Rhizom von Phragmites communis Trin., insbesondere über seinen Zuckergehalt.

Von Th. Sabalitschka.

(Eingegangen den 2. III. 1921.)

In der Kriegsnot war man mit mehr oder weniger Erfolg allenthalben bemüht, die fehlenden Rohstoffe durch einheimische Naturprodukte zu ersetzen. Dabei hat man auch das Schilfrohr, *Phragmites communis* Trin. (*Arundo phragmites* L.), auf die verschiedenste Weise auszunützen versucht. Die oberirdischen Teile dienten zur Herstellung von Häcksel, Futtermehl, als Ersatz für Stuhlrohr und dergleichen. Die Aufmerksamkeit wurde dann auch auf die Grundachsen dieser Pflanze gelenkt, die in großer Masse den Sumpfboden durchziehen. Die hellgelben glatten Achsen sind durch ihre kurzen Stengelglieder dem Bambusrohr ähnlich, sind aber ziemlich weich. Aus ihnen stellte die „Verwertung inländischer Produkte" G. m. b. H., Charlottenburg, nach einem patentierten Verfahren Fasern für Textilzwecke und weiter ein Futtermittel her[1]). Die „Rohstoff-Studien- und Verwertungs-Gesellschaft" bereitete aus den Wurzelstöcken ein zur Herstellung eines kaffee- oder kakaoähnlichen Getränkes dienendes Produkt[2]). Seit langem ist bekannt, daß die Grundachse des Schilfrohres etwas süß schmeckt. So schreibt bereits Troost[3]) über den Küchengebrauch des Schilfrohrrhizoms: „Die Wurzel (frisch von widrig süßem Geschmack) liefert getrocknet und gepulvert eine gute Speise oder mit anderem Mehl gemischt ein nahrhaftes Brot."

Im letzten Jahre versuchte man, den Zuckergehalt des Schilfrohrrhizoms geschäftlich auszunutzen. Man verbreitete angeblich von Semmler ausgeführte Analysen, welche einen hohen Zuckergehalt des Rhizomes erwiesen haben sollten. So brachte Bousset in der Täglichen Rundschau, Berlin[4]), eine Abhandlung: „Ein neuer Rohstoff und seine Auswertung im Siedlungsgedanken." Bousset verkündete, daß ein neuer Rohstoff entdeckt sei, der dem Mangel abhelfen wird. „In deutscher Erde", so fährt er fort, „liegt der neue deutsche Rohstoff in Massen. Jeder kennt die Schilfpflanze an unseren Seen. Aber wer hat eine Ahnung von der Bedeutung dieser schlichten Massen.

---

[1]) D. R. P. 304 285, Kl. 29 b, vom 21. XII. 1916. Chem. Centralbl. 1919, IV, 1117.

[2]) D. R. P. 315 397, Kl. 53 d, vom 1. V. 1917. Chem. Centralbl. 1919, IV, 1112.

[3]) Troost, Angewandte Botanik. Leipzig 1890, II. Auflage, S. 232.

[4]) Tägliche Rundschau, Berlin 1920, No. 107, Sonnabend, den 22. Mai 1920, Unterhaltungsbeilage. Siehe auch: Mitteil. d. Deutsch. Landwirtschafts-Gesellsch. 1920, Stück 30, S. 411.

pflanze? Bisher wird nur die Ueberwasserpflanze verwendet, und zwar zur Hüttenbedachung, zu Mattenwerk und dergleichen im Kleingewerbe. Jetzt kommt die deutsche Wissenschaft und das Entdeckergenie der Gebr. Branco und lehrt uns, daß der Wert der Pflanze in seinem Unterwasserteil, in der Rohrwurzel liegt. Der geringe bisherige Nutzen der Pflanze konnte den großen Schaden des wuchernden Schilfrohres nicht wettmachen. Mit langen, gierigen Wurzelarmen, die fast senkrecht zum Schaft im Wasser liegen und die 20 m lang und noch länger sind, zieht die Schilfpflanze immer weiter vom Ufer ins Wasser. Der See verschlammt, und schließlich tritt auf weiten Flächen die Versandung ein. Das Schilf ist Herr des Wassers geworden, das bedeutet für die Fischzucht einen ungeheuren Schaden, dessen man sich bisher nicht erwehren konnte. Jetzt ziehen die Bagger mit ihren pflugartigen Maschinen ins Schilfmoor und roden. Die ganze, halbmeterstarke und stärkere Matratzenschicht des Wurzelwerkes wird herausgerissen, das Wasser wird befreit und der Fischzucht großer Nutzen verschafft. Was bedeutet diese Gewinnung der so gehobenen Rohrwurzeln? Zunächst müssen wir uns einen Begriff von der Massenhaftigkeit dieses neuen Rohstoffes machen. Wir haben in unseren deutschen Gewässern und Oedländern etwa 200 000 Hektar Schilfbestand, und jeder Hektar wird getragen von einem Wurzelwerk von etwa 4000 Zentner. Es ist selbstverständlich, daß kein Raubbau getrieben werden darf, aber in etwa fünf Jahren erneuern sich die Schilfbestände aus sich selbst, so daß etwa ein Fünftel der Masse für den Jahrwert in Betracht kommen kann.

Genaue Untersuchungen, die Professor Semmler ausführte, ergaben, daß die Schilfrohrwurzel 52 v. H. Extraktivstoffe enthält, davon etwa 30 v. H. Zucker. In diesen Ziffern greifen wir den Wert des Rohstoffes. Die Zeit ist nicht fern, wo wir deutschen Rohrzucker haben werden. Was bedeutet das für unser hungriges Leben? Heute aber werden schon sehr wertvolle Erzeugnisse der Rohrwurzel auf den Markt gebracht, nachdem die Erfahrungen der Gebr. Branco sich mit der großzügigen Organisation des Rohstoffverbandes Charlottenburg vereinigten. Aus dem Wurzelwerk wird Alkohol gewonnen, ferner ein porterähnliches Bier und noch wichtiger ein Röstprodukt, das mit einem heißen Aufguß ein Getränk ergibt, welches weder an Geschmack, noch an Nährwert dem Kakao nachsteht. Dieses heißt nach den Gebr. Branco Branka. Volkswirtschaftlich am weitesten fortgeschritten ist aber die Gewinnung eines Futtermittels für Groß- und Kleinvieh, ganz besonders für die Aufzucht von Schweinen, das Fragmit genannt wird. Es steht Hafer, Heu und Häcksel kaum nach und kann ohne Zusatz verfüttert werden. Was bedeutet dies für die Viehaufzucht und auch für die menschliche Ernährung, denn, je mehr Fragmit verfüttert wird, je mehr wird das bisherige Viehgetreide für die menschliche Ernährung frei!"

Bousset berichtet dann noch von einem sehr zähen Packpapier und einem ganz feinen Pergamentpapier, wie wir es heute überhaupt nicht kennen, die beide aus den Fasern der Wurzeln nebenbei erhalten werden. Der bei der Rhizombaggerung anfallende Schlick, „das beste natürliche Düngemittel", soll ans Ufer gebracht werden und dort zur Schaffung von Siedlungsland dienen. Bousset führt dann die Idee der Siedlung weiter aus und fordert die Feldgrauen auf, Baggerarbeit zu leisten und sich so die Berechtigung auf Siedlungsland zu erwerben.

Auf diese Abhandlung von Bousset ist deshalb hier näher eingegangen, da sie ein typisches Beispiel des unverantwortlichen Leichtsinns ist, mit dem man derartige, von gewissen Spe-

kulanten aufgestellte Berechnungen in den letzten Jahren verbreitete. Die Richtigkeit der Bousset'schen Ausführungen hat bereits Wittmack[1]) bezweifelt und bestritten. Hier sei nur auf die Angaben über den Zuckergehalt näher eingegangen.

Ein Opfer dieser falschen Behauptungen ist scheinbar auch der Badisch-Hessische Rohstoffverband geworden. Er übernahm den Vertrieb des Futtermittels Fragmit und gab ein Flugblatt heraus, in welchem er auf ähnliche Weise den Vorzug dieses Futtermittels preist. Danach ist Fragmit „ein reines Naturprodukt mit hohem Zuckergehalt. Es ist ein natürliches, aus den Edelstoffen des deutschen Zuckerrohres nach patentiertem Verfahren gewonnenes reines Naturprodukt mit einem hohen Gehalt an wertvollen Nährstoffen in leicht verdaulicher Form. Vgl. Analysen (Prof. Dr. Semmler): Stärkewert (Fettbildungsvermögen) ca. 51%, restlos verdaulicher Rohrzucker ca. 30%, Verdaulichkeit ca. 76%. Fragmit wirkt wegen seines Wohlgeschmacks als zuckerhaltiges Naturprodukt anregend auf die Freßlust, hebt Nähr- und Kräftezustand und damit die Leistungsfähigkeit der Tiere durch Förderung des Stoffwechsels. Fragmit ist namentlich für Pferde ein ausgezeichnetes, gesundes Futtermittel."

Diese tendenziösen Angaben stützen sich auf eine in demselben Prospekt mitgeteilte Analyse (angeblich von Semmler).

Analyse des Rohstoffs (d. h. des Schilfrohrrhizoms):

Fett (Aetherextrakt)	1,55%
Stickstoffsubstanz (Rohprotein)	7,15%
Stickstoffreie Extraktivstoffe	55,05%
Rohfaser	30,30%
Mineralstoffe (Asche)	3,70%
und zwar in Wasser unlösliche Asche	2,25%
	100,00%

Wittmack[2]) weist bereits darauf hin, daß die 2,25% unlösliche Asche doch schon in der Gesamtasche mitenthalten sein dürften.

Das Flugblatt fährt fort: „Zieht man die absolut trockene Rohrwurzel mit Wasser aus, so erhält man einen Extrakt von 34,1%. Dieser Extrakt enthält Stickstoffsubstanz (Rohprotein) 6,6%, Pentosane 0,56%, Mineralstoffe (Asche) 1,46%, demnach bleibt 25,48%. Diese 25,48% erweisen sich in der Untersuchung als reiner Rohrzucker. Demnach sind also schon diese 25,48% für den Tiermagen restlos verdaulich. Die Analyse des entzuckerten Wurzelrückstandes in der absoluten Trockensubstanz hat folgendes Resultat ergeben:

Fett (Aether = Extrakt)	1,63%
Stickstoffsubstanz (Rohprotein)	4,32%
Stickstoffreie Extraktivstoffe	50,81%
Rohfaser	40,00%
Mineralstoffe	3,24%
	100,00%

Hieraus berechnet Professor Dr. Semmler einen Stärkewert (Fettbildungsvermögen) von ungefähr 51%.

[1]) Mitteil. der Deutschen Landwirtschafts-Gesellschaft 1920, Stück 40, S. 532.

[2]) Mitteil. der Deutschen Landwirtschafts-Gesellschaft 1920, Stück 40, S. 532.

Anmerkung: Diese 51% zusammen mit 25% bei Nichtentzuckerung ergeben für Fragmit eine Verdaulichkeit von 76%.

(Diese Berechnung ist natürlich auch falsch; die Zahlen 25% und 51% sind ja den Analysen zweier verschiedener Stoffe entnommen. Th. Sabalitschka.)

Vergleichsanalyse des Rohstoffverbandes zwischen Fragmit und Normal-Pferdefutter.

	Normalfutter	Fragmit
Wasser	20%	20%
Protein	5%	5,72%
Fett	2,2%	1,24%
N-freie Extraktivstoffe	38,1%	44,04% davon ca. 22% Rohrzucker
Rohfaser	30,0%	22,24%
Asche	3,5%	2,93%."

Soweit das Flugblatt des Badisch-Hessischen Rohstoffverbandes. An anderer Stelle[1]) wird berichtet, daß Schilfrohrrhizom 7,15% Eiweißstoffe, 29,56% Rohrzucker, 25,49% Pentosane und 30,3% Rohfaser enthalte. Auf jeden Fall stimmen schon die Angaben von Bousset über die Analyse von Semmler „Zuckergehalt 30%" und der in dem Fragmit-Flugblatt angegebene Wert „25,5% Zuckergehalt" nicht überein. Semmler hat übrigens nach einer Mitteilung des Badisch-Hessischen Rohstoffverbandes an Herrn Professor Graebner diesem Verband geschrieben, daß die Analyse nicht von ihm, sondern von Pringsheim ausgeführt sei.

Diese Mitteilung von einem so hohen Zuckergehalt des Schilfrohrrhizoms standen nun im Widerspruch mit dem Ergebnis einer vor wenigen Jahren im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführten Bestimmung des Zuckergehaltes desselben Rhizoms. Damals wurde gefunden[2]):

Wasser	4,3%
unmittelbar reduzierender Zucker	1,98%
Rohrzucker	5,19%

Auf Trockensubstanz berechnet, enthielt das Rhizom

unmittelbar reduzierenden Zucker	2,07%
Rohrzucker	5,43%

Dies veranlaßte den Badisch-Hessischen Rohstoffverband inzwischen selbst Untersuchungen anzustellen. Darüber machte er in einem Schreiben vom 16. August 1920 Herrn Professor Graebner Mitteilung. Es wurden ganz sorgfältig ausgesuchte weiße Wurzeln untersucht, die nur einen verschwindenden Teil der ganzen Wurzeln ausmachen, und es waren in der Mehrzahl die Sprossen, die jungen Keime. Man fand dabei bis zu 17% Zuckergehalt. Andererseits fand Goy[3]) für das aus dem Schilfrohrrhizom hergestellte Fragmit folgende Zusammensetzung: Wasser 8,38%, Protein 6,71%, Fett 1,25%, N-freie Extraktivstoffe 44,2%, davon 3,45% Rohrzucker, Rohfaser 30,53%, Asche 8,93%, davon 3,14% Sand.

[1]) Umschau 24, 380. Chem. Centralbl. 1920, IV, 441.

[2]) Merkblätter des Botanischen Gartens und Museums zu Berlin-Dahlem, April 1917, No. 1, S. 3, von Graebner. Diels, Ersatzstoffe aus dem Pflanzenreich, Stuttgart 1918, S. 87.

[3]) Georgine, Land- und Forstw.-Zeitung, 14. August 1920.

Für den Rohrzuckergehalt des Schilfrohrrhizoms werden also folgende Werte angegeben: 30%, 25,5%, 17%, 5,43% und 3,45%. Eine Aufklärung dieser erheblichen Widersprüche erschien dringend geboten.

Daher habe ich neuerdings, veranlaßt von Herrn Professor Dr. Graebner vom Botanischen Garten und Museum zu Berlin, den Zuckergehalt des Schilfrohrrhizoms untersucht. Zur Analyse dienten die Wintergrundachsen des Schilfes. Die lebende Grundachse wurde aus dem Grundachsenfilz herausgelesen, durch Waschen von den anhaftenden erdigen Massen möglichst befreit und an warmer Luft getrocknet. Die Grundachsen trugen noch teilweise die Wurzeln und auch die untersten Teile der Halme. Die Hauptmasse des zur Analyse benutzten Materials bestand aber aus den Rhizomen. Die lufttrockene Droge wurde zerschnitten und sodann im Heißluftkasten noch weiter getrocknet. Hierauf wurde sie auf der Kugelmühle zerkleinert. Dabei machten sich die filzigen Wurzelteile sehr störend bemerkbar. Das so erhaltene mittelfeine Pulver wurde gründlich gemischt und sodann zur Untersuchung verwendet.

Bestimmung des Zuckergehaltes.

20 g des Rhizompulvers übergoß man in einer Literflasche mit auf 30° erwärmtem Wasser und schüttelte das Gefäß 2 Stunden auf der Schüttelmaschine. Das wässerige Extrakt wurde sodann im Büchner'schen Trichter (ohne Filter) von der Hauptmenge der Droge abgesaugt und letztere wiederholt mit wenig Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Flüssigkeiten ergänzte ich auf 1000 ccm. Je 250 ccm dienten einerseits zur Bestimmung der Dextrine und des unmittelbar reduzierenden Zuckers, andererseits zur Ermittelung des Rohrzuckergehaltes. Die Flüssigkeit wurde durch Filtration vollkommen geklärt, das Filter noch nachgewaschen; die Filtrate wurden sofort auf dem Wasserbade zum dicken Sirup eingedampft. Die saure Reaktion des Auszuges beseitigte man vor dem Eindampfen durch Zusatz von Natriumkarbonatlösung. Diese Arbeiten konnte man an einem Tage durchführen; dadurch war ein Verlust an Zucker durch Gärung möglichst ausgeschlossen.

a) Dextrine und Invertzucker.

Den Eindampfrückstand löste man in 10 ccm warmen Wassers und fügte der Lösung nach dem Erkalten unter Umrühren allmählich 100 ccm Alkohol (95 Vol.-pCt.) hinzu. Nach dem Absetzen des Niederschlages (A) filtrierte man die alkoholische Lösung in eine Porzellanschale und brachte sodann den Niederschlag unter wiederholtem Nachwaschen mit wenig wässerigem Alkohol (10 Teile Alkohol von 95 Vol.-pCt. und 1 Teil Wasser) vollkommen auf das Filter. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade von Alkohol befreit, der Eindampfrückstand wiederum auf 10 ccm Wasser gelöst und nochmals ebenso mit Alkohol behandelt. Dabei schied sich nur noch ein geringer Niederschlag (B) ab (Alkoholextrakt I). Den zuerst erhaltenen Niederschlag (A) zog man auf dem Filter mit heißem Wasser gründlich aus, dampfte das wässerige Filtrat beinahe zur Trockne ein, löste auf 10 ccm Wasser und fällte nochmals mit

Alkohol (Alkoholextrakt II). Die so erhaltenen alkoholischen Lösungen wurden sodann durch dasselbe Filter filtriert, und zwar gab man das Alkoholextrakt I zuerst auf das Filter, dann Alkoholextrakt II. Die in Alkohol nicht gelösten Rückstände brachte man unter Nachwaschen mit Alkohol von derselben Konzentration wie oben auf das Filter. Das alkoholische Filtrat wurde durch Eindampfen vom Alkohol befreit und in dem Rückstand der unmittelbar reduzierende Zucker bestimmt. Der Filterrückstand wurde mit 50 ccm heißem Wasser gründlich extrahiert. Diese Extraktion diente zur Bestimmung der Dextrine.

Zur Hydrolyse der Dextrine erwärmte man die wässerige Lösung des in Alkohol unlöslichen Rückstandes nach Zusatz von 10 ccm Salzsäure (von 25%) drei Stunden lang im Wasserbade unter dem Rückflußkühler. Nach dem Abkühlen neutralisierte man mit Natronlauge, ergänzte mit Wasser auf 100 ccm und verwendete 50 ccm der Lösung (= 2,5 g Substanz) zur Bestimmung des reduzierenden Zuckers nach Meißl-Allihn. Das erhaltene Cu_2O wurde als CuO gewogen. Man fand 0,0321 g CuO. Diese entsprechen 0,0257 Cu und 0,0125 g Dextrin. Daraus ergibt sich der Prozentgehalt an Dextrinen gleich 0,5. Die reduzierende Wirkung, welche der wässerigen Lösung des in Alkohol unlöslichen Rückstandes noch zukam, wurde zwar auf Dextrine berechnet. Damit soll unentschieden bleiben, ob sie tatsächlich auf solche zurückzuführen ist oder auf andere Kohlehydrate. Vielleicht ist sie auch durch in den Rückstand noch vorhandenen Zucker bedingt. Es soll durch diese Untersuchung nur erwiesen sein, daß der Gehalt des Schilfrohrrhizoms an wasserlöslichen, in Alkohol unlöslichen Kohlehydraten, wie Dextrin, Schleim und dergleichen nur gering ist.

Der vom Alkohol vollkommen befreite Rückstand wurde in 100 ccm Wasser gelöst und in 50 ccm dieser Lösung (= 2,5 g Substanz) die Glykose nach Meißl-Allihn bestimmt. Ich erhielt 0,064 CuO. Diese entsprechen 0,0511 Cu oder 0,0264 g Glykose. Hieraus ergibt sich der Gehalt an Glykose gleich 1,056%.

b) Rohrzucker.

Der beim Eindampfen von 250 ccm des ursprünglichen wässerigen Auszuges der Substanz (= 5 g Substanz) erhaltene Rückstand wurde ebenso wie unter a angegeben von in Alkohol unlöslichen Kohlehydraten (Dextrinen und dergleichen) befreit. Den so erhaltenen Rückstand löste man in 100 ccm Wasser. 50 ccm dieser Lösung (= 2,5 g Substanz) versetzte ich mit 15 ccm $^1/_{10}$-N.-Salzsäure, erwärmte eine halbe Stunde im kochenden Wasserbade und neutralisierte mit 15 ccm $^1/_{10}$-N.-Kalilauge. Sodann wurde der Gehalt der Lösung an reduzierendem Zucker nach Meißl-Allihn bestimmt. Ich erhielt 0,3741 g CuO. Davon entfallen auf unmittelbar reduzierenden Zucker nach der obigen Untersuchung 0,064 g CuO. Es bleiben 0,3101 g CuO. Diese entsprechen 0,248 g Cu, 0,1335 g Traubenzucker und 0,127 g Rohrzucker. Das Schilfrohrrhizom enthält somit 5,08% erst nach Inversion reduzierenden Zucker, berechnet als Rohrzucker.

Bestimmung des wässerigen Extraktes.

20 g des Rhizompulvers wurden 2 Stunden mit 800 ccm Wasser auf der Schüttelmaschine extrahiert. Die Lösung saugte man von der Droge ab und ergänzte unter Nachwaschen der Droge auf 1000 ccm. 100 ccm dieser Flüssigkeit wurden durch zweimaliges Filtrieren vollkommen geklärt und sodann eingedampft. Der beim Trocknen bis zum konstanten Gewicht erhaltene Rückstand betrug 0,334 g. Das entspricht 16,7% des Drogenpulvers, auf Trockensubstanz berechnet 17,6%.

Nach Semmler soll der Extrakt 34,1% betragen. Dieser erhebliche Unterschied legte eine weitere Extraktbestimmung nahe. 1,1482 g Substanz zog ich mit 100 ccm Wasser über Nacht bei Zimmertemperatur aus. Sodann wurde das Gemisch noch eine Stunde unter dem Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man durch Zusatz von Wasser auf das ursprüngliche Gewicht wieder ein und filtrierte 50 ccm der Lösung (= 0,5741 g Substanz) ab. Das Filtrat hinterließ beim Eindampfen und Trocknen bis zum konstanten Gewicht einen Rückstand von 0,0995 g. Dies entspricht 17,3% Extrakt, auf Trockensubstanz berechnet 18,3%.

Gesamt-Analyse.

Für die Zusammensetzung des Schilfrohrrhizom-Pulvers wurde gefunden:

Wasser	5,3%
Stickstoffsubstanz	5,2%[1])
Fett	0,9%
Stickstoffreie Extraktstoffe	50,8%
Rohfaser	32,0%[2])
Asche	5,8%[3])

Früher fand man im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin bei Extraktion des Rhizompulvers (von 4,3% Wasser) mit 50%igem Alkohol im Soxhlet im ganzen ungefähr 7,2% lösliche Kohlehydrate. Der hier gefundene Zuckergehalt ist sogar noch etwas niedriger als der damals beobachtete. Er stimmt aber dennoch mit letzterem so weit überein, als es bei solchen Untersuchungen mit verschiedenen Ausgangsmaterialien möglich ist. Die von mir analysierten Rhizome waren zu Beginn des Winters gesammelt, Ende November. Das früher dem Pharmazeutischen Institut übergebene Material war im Januar oder Februar gesammelt worden. Da im Winter der Gehalt des Rhizoms an Nährstoffen am höchsten sein dürfte, wurde gerade das Winterrhizom zur Analyse benutzt.

---

[1]) Aus 0,83% N mal 6,25.

[2]) Zur Rohfaserbestimmung diente möglichst fein gepulvertes Rhizom.

[3]) Davon 3,3% Sand.

Von den 50,8% stickstoffreien Extraktstoffen entfallen

1,056% auf unmittelbar reduzierten Zucker,
5,08% auf Rohrzucker,
0,5% auf Dextrine und dergleichen,

also 6,636% auf wasserlösliche Kohlehydrate.

Somit dürfte die seinerzeit vom Pharmazeutischen Institut angegebene Analyse neuerdings einwandfrei bestätigt sein.

Der hohe Zuckergehalt, den Semmler festgestellt haben soll, läßt sich höchstens so erklären, daß Semmler als Untersuchungsmaterial junge, besonders ausgesuchte und besonders zuckerreiche Sprosse hatte. Aber auch dann ist der Zuckergehalt noch auffallend hoch. Nun sind die Sprosse nur ein kleiner Teil des Grundstockes, und ihr Zuckergehalt kann natürlich nicht auf das Gesamtrhizom berechnet werden.

Auch den von Semmler gefundenen Extraktgehalt konnte man hier nicht bestätigen. Im günstigsten Falle erhielt ich nur 18,3% auf Trockensubstanz berechnet, während Semmler 34,1% erhalten haben soll. Der Badisch-Hessische Rohstoffverband teilt übrigens in dem schon erwähnten Schreiben vom 16. August 1920 Herrn Professor Graebner mit, daß die Pentosen in dem von ihm damals gefundenen Zuckergehalt von 17% stark überwiegen. Es sei nochmals daran erinnert, daß dieser Gehalt von 17% Zucker sich auf besonders ausgesuchte junge Sprosse bezog.

Der geringe Zuckergehalt des Schilfrohres macht es verständlich, daß die Hoffnungen, welche die tendenziösen Mitteilungen über Alkohol aus Schilfrohrrhizom erweckt hatten, sich nicht erfüllten. Bousset hatte gesagt, daß 100 kg lufttrockener Rohstoff etwa 11 Liter 100%igen Alkohol ergäben. Weiter erzählte er, daß aus den Rhizomen ein schweres Bier, ähnlich dem Porter, gebraut werde. Heuser[1]) schreibt schon, daß man aus 100 kg Trockensubstanz 8,82—9,54 Liter reinen Alkohol erhalte. An anderer Stelle wird berichtet, daß 1 Zentner der frischen Wurzeln 2,5—3 Liter Alkohol gibt[2]). Im Gegensatz dazu schreibt nun der Badisch-Hessische Rohstoffverband am 16. August 1920, daß man für einen Liter Alkohol mindestens 6—7 Zentner frische Wurzeln brauche. Ohne Zusatz von Malz fände eine Gärung überhaupt nicht statt. Ein ähnliches Schicksal wie das Schilfrohrrhizom hatte übrigens auch Rhizoma Graminis. Es wurde gleichfalls wegen seines Zuckergehaltes zur Alkoholgewinnung empfohlen, besonders den Brauereien als Maizextrakt. Daß Rhizoma Graminis tatsächlich einen erheblichen Zuckergehalt besitzt, konnte neuerdings Merl[3]) nachweisen. Dieser Zucker ist zum geringeren Teil Laevulose, hauptsächlich Triticin. Letzteres liefert bei Inversion ausschließlich Laevulose. Koritschoner[4]) riet, gestützt auf Erfahrungen, von einer Verwendung des Queckenrhizoms als Malzsurrogat entschieden ab.

Die übertriebenen Mitteilungen über den angeblichen Zuckergehalt des Schilfrohrrhizoms, die ja wohl ausschließlich aus rein geschäftlichen Gründen so eifrig verbreitet wurden, müssen endlich aus Fachzeitschriften und Tagespresse verschwinden. Wie bereits oben erwähnt, wird aus dem Schilfrohrrhizom ein Produkt bereitet,

[1]) Papierfabr. 18, 115. Chem. Centralbl. 1920, II, 673.
[2]) Umschau 24, 380. Chem. Centralbl. 1920, IV, 441.
[3]) Pharmaz. Zentralhalle 58, 381. Chem. Centralbl. 1917, II, 484.
[4]) Chemik.-Zeitg. 41, 797 (1917).

das zur Herstellung eines kaffee- und kakaoähnlichen Getränkes dienen soll. Das der Rohstoff-Studien- und Verwertungs-Gesellschaft m. b. H., Berlin-Wilmersdorf[1]), patentierte Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß die Grundachsen des Schilfrohres getrocknet und hierauf bei mäßiger Temperatur, etwa 80—110°, geröstet und gedarrt werden. Der heiße Aufguß des Röstgutes soll nach der Patentschrift neben aromatischen Bestandteilen viel Zucker und andere Nährstoffe enthalten. Nach meinen Erfahrungen mit Herstellung von Kakao-Ersatzpräparaten dürfte die Temperatur von 80—110° zur Gewinnung eines kakaoähnlichen Röstgutes zu niedrig sein. Wie „viel" Zucker aber der heiße Aufguß des Schilfrohrkakaos enthalten wird, haben diese Untersuchungen gezeigt.

Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

67. Beiträge zur Kenntnis des Scopolins.

Von J. Gadamer und Fritz Hammer.

(Eingegangen den 7. III. 1921.)

Die Aufklärung der Konstitution des Scopolins, $C_8H_{13}NO_2$, war in den letzten Jahren durch die Arbeiten von E. Schmidt[2]), W. Lubold t[3]) und K. Heß[4]) soweit vorgeschritten, daß dem Scopolin als Grundskelett ein kombiniertes System aus einem Piperidin- und einem Pyrrolidinring zugeschrieben werden konnte, wie es auch im Tropin vorliegt. In bezug auf die Bindungsweise der beiden Sauerstoffatome im Scopolin hatten E. Schmidt[5]) und W. Lubold t[6]) festgestellt, daß eines der beiden Sauerstoffatome als Hydroxylgruppe vorliegt, während über die des zweiten Sauerstoffatoms lange Zeit Unklarheit herrschte.

Die Möglichkeit einer Bindung des zweiten Sauerstoffatoms in Form eines Ketons wurde von E. Schmidt[7]) verneint, da das Scopolin mit Ketonreagentien keine Reaktionen gab. Erst die Anwendung von Bromwasserstoffsäure lieferte eine Aufklärung

---

[1]) D. R. P. 315 397, Kl. 53 d, vom 1. V. 1917. Chem. Centralbl 1919, IV, 1112.
[2]) Arch. d. Pharm. **230**, 224 (1892); **243**, 559 (1905).
[3]) Arch. d. Pharm. **236**, 17 (1898).
[4]) Ber. **48**, 2057 (1915); **51**, 1011 (1918).
[5]) Ann. Chem. Pharm. **271**, 119.
[6]) Arch. d. Pharm. **236**, 20 (1898).
[7]) Arch. d. Pharm. **243**, 560 (1905).

in dieser Richtung. Ließ E. Schmidt[1]) konzentrierte Bromwasserstoffsäure bei 130° C. auf Scopolin einwirken, so gelangte er zu Additionsprodukten, deren Entstehen nur dadurch erklärt werden konnte, daß das Sauerstoffatom zunächst Bromwasserstoffsäure unter Bildung einer Oxoniumverbindung anlagerte, daraufhin aber eine Spaltung dieser Verbindung in dem Sinne erfolgte, daß eine neue Hydroxylgruppe entstand. Durch eine allgemeine Formel konnte der Verlauf, wie folgt, ausgedrückt werden:

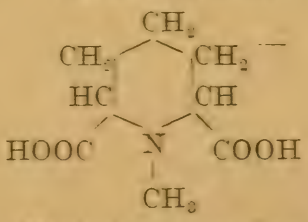
$$\overline{R-O-R'} + HBr = \overline{R-O|-R'} = \overline{R-OH \quad BrR'}$$

$$\begin{array}{cc} H & Br \end{array}$$

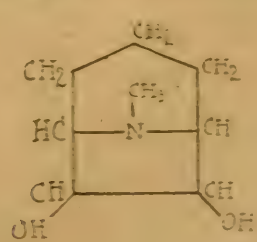
Hieraus ergab sich die Folgerung, daß sich das zweite Sauerstoffatom in ätherartiger Bindung im Molekül befinden mußte.

Die weiteren Untersuchungen galten dem Zwecke, die Stellung der Hydroxylgruppe und die Lage des Aethersauerstoffatoms im Molekül festzustellen.

Zu diesem Behufe ging E. Schmidt[2]) vom Bromwasserstoffadditionsprodukt des Scopolins aus. Wurde dieses der Reduktion mit Zinkstaub und Schwefelsäure unterworfen, so gelangte E. Schmidt zu dem Hydroscopolin, $C_8H_{15}NO_2$, das für die weiteren Untersuchungen von großer Wichtigkeit war. Denn wurde dieses Hydroscopolin oxydiert, so entstand eine zweibasische Säure, die von E. Schmidt[3]) als N-methyl-α, α_1-Piperidindicarbonsäure charakterisiert wurde. Daraus konnte unzweideutig gefolgert



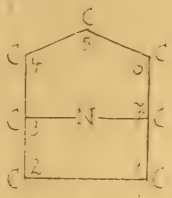
werden, daß die beiden Alkoholgruppen, von denen die eine a priori im Scopolin vorhanden, die zweite aber durch Aufspaltung der ätherartigen Bindung des zweiten Sauerstoffatoms entstanden war, am Pyrrolidinring sich befinden mußten. Dem Hydroscopolin konnte demnach nachstehende Konstitution zugeschrieben werden.



[1]) Arch. d. Pharm. **243**, 572 (1905).
[2]) Arch. d. Pharm. **243**, 574 (1905).
[3]) Arch. d. Pharm. **243**, 580 (1905).

K. Heß[1]) ist später durch Oxydation mittels Chromsäure zu derselben Säure gelangt, die er Scopolinsäure genannt hat. Damit war viel gewonnen.

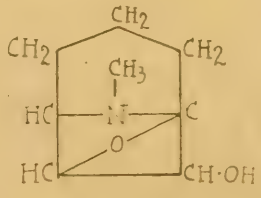
Zur besseren Erklärungsmöglichkeit und zum besseren Verständnis des Nachfolgenden mögen die Kohlenstoffatome im Scopolinskelett mit den Zahlen 1—7 derart bezeichnet sein, wie es in nachstehender Figur ausgeführt ist.



Wird nun die ursprüngliche Hydroxylgruppe an C-Atom 1 angenommen, so muß C-Atom 2 der eine Stützpunkt der Sauerstoffbrücke sein.

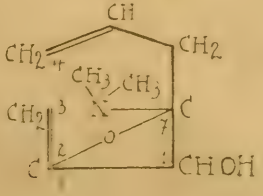
Es war daher nur noch die Frage, nach welchem C-Atom im Scopolinmolekül die von C-Atom 2 ausgehende Brücke übergreift, zu beantworten.

Auf Grund von Beobachtungen, die er bei den Versuchen über das Verhalten des Scopolins beim Hofmann'schen Abbau im Vakuum gemacht hat, glaubt K. Heß[2]) diese Frage dahin entscheiden zu können, daß die Sauerstoffbrücke sich zwischen den C-Atomen 2 und 7 befinden müsse, so daß dem Scopolin nachstehende Konstitution zukäme.



Es seien nun zunächst kurz die Vorgänge, die K. Heß beim Hofmann'schen Abbau des Scopolins beobachtet hat, und die von ihm daraus gezogenen Schlüsse besprochen.

Zunächst findet nach K. Heß eine Lösung der Stickstoffbindung vom C-Atom 3 statt, während gleichzeitig eine Sprengung des Siebenringes zwischen C-Atom 3 und 4 vor sich geht unter Einführung zweier Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 2



[1]) Ber. 48, 2066 (1915).
[2]) Ber. 52, 1947 (1919).

und 3 und 4 und 5. In dem Reaktionsprodukt, das er als Pseudo-des-methylscopolin[1]) bezeichnet und dem er vorstehende Konstitutionsformel zuschreibt, konnte er auch tatsächlich zwei doppelte Bindungen nachweisen, denn es nahm bei der Hydrierung nach Paal-Skita quantitativ vier Wasserstoffatome auf.

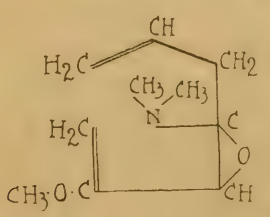
Daß eine Sprengung des Siebenringes an C-Atom 3 stattfindet und nicht an C-Atom 7, beweist er dadurch, daß dieses Pseudo-des-methylscopolin mit Ketonreagentien keine Reaktionen gebe, die aber eintreten müßten, wenn die Ringsprengung am C-Atom 7 erfolge, da dann die Enolform eines Ketons entstehe.

Von diesem Abbauprodukt erhält K. Heß zwei isomere Körper, deren Entstehen nach seiner Ansicht durch die beiden im Pseudo-des-methylscopolin befindlichen asymmetrischen Kohlenstoffatome 1 und 7 begründet sei.

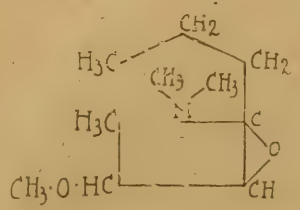
Wird das Pseudo-des-methylscopolin erneut der Behandlung nach Hofmann unterworfen, so finde, nach Angabe von K. Heß, nicht, wie zu erwarten sei, eine Abspaltung von Trimethylamin statt, sondern es entstehe eine neue tertiäre Base, die die Methylgruppe nunmehr als Methoxylgruppe enthält, wie dies die ausgeführten Zeisel-Bestimmungen zeigen.

Aus diesem Resultat zieht K. Heß den Schluß, daß bei diesem zweiten Abbau eine Sprengung der Sauerstoffbrücke erfolge. Es entstehe ein methylierter, mehrwertiger Alkohol, der aber nicht beständig sei, sondern unter Wasserabspaltung zwischen C-Atom 1 und 7 eine Aethylenoxydgruppe bilde.

Diese so erhaltene Base, die sehr unbeständig ist, bezeichnet K. Heß als O-methyl-iso-pseudo-des-methylscopolin[2]) und schreibt ihr nachstehende Konstitutionsformel zu. Sie besitzt noch zwei



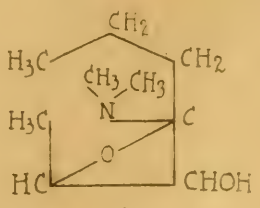
doppelte Bindungen, denn beim Hydrieren lagert sie 4 Wasserstoffatome an. Diese hydrierte Base nennt er O-methyl-tetrahydro-iso-pseudo-des-methylscopolin[3]).



O-methyl-tetrahydro-iso-pseudo-des-methylscopolin.

[1]) Ber. **52**, 1949 (1919).
[2]) Ber. **52**, 1954 (1919).
[3]) Ber. **52**, 1955 (1919).

Zu derselben Base gelangt K. Heß auch, wenn er zunächst das Pseudo-des-methylscopolin hydriert. Dabei erhält er aus den beiden isomeren Pseudo-des-methylscopolinbasen vier isomere Tetrahydro-pseudo-des-methylscopoline. Die Entstehung von vier isomeren hydrierten Basen schreibt er dem Auftreten eines dritten asymmetrischen C-Atoms (2) zu.



Tetrahydro-Pseudo-des-methylscopolin.

Unterwirft er diese hydrierten Pseudo-des-methylscopolinbasen nochmals dem Hofmann'schen Abbau, so kommt er zu den oben aufgeführten o-Methyl-tetrahydro-iso-pseudo-des-methylscopolinbasen, deren Identität mit den erst beschriebenen o-methylierten Basen er durch die Pikrate beweist.

Der abnorme Verlauf des Hofmann'schen Abbaus des Pseudo-des-methylscopolins führt K. Heß zu der Ueberzeugung, daß jener nur dann zu verstehen sei, wenn die fragliche Sauerstoffbrücke am C-Atom 2 nach dem C-Atom übergreife, an dem die Aminogruppe befestigt sei, also nach C-Atom 7. Eine Brückenbildung zwischen C-Atom 2 einerseits und 4, 5, 6 andererseits hält er nicht für wahrscheinlich, da er glaubt, daß eine solche durch den an der Aminogruppe sich abspielenden Vorgang nicht berührt werden würde.

Versucht man nun die von K. Heß angeführten theoretischen Betrachtungen mit den von ihm aufgestellten Konstitutionsformeln einerseits und den Resultaten seiner Untersuchungen andererseits in Einklang zu bringen, so stößt man verschiedentlich auf Unstimmigkeiten, die die von K. Heß aufgestellte Theorie ins Wanken zu bringen geeignet scheinen.

Stellt man sich zunächst einmal das Scopolinmolekül nach den Angaben von K. Heß in einem Modell dar, so sieht man, wie K. Heß ja selbst angibt, daß bei einer Sauerstoffbrückenbildung zwischen C-Atom 2 und 7 in dieser Brücke eine sehr hohe Spannung herrschen muß. Es ist demnach anzunehmen, daß diese Sauerstoffbrücke leicht in Reaktion tritt, das heißt leicht zu sprengen ist.

Die Versuche, die in dieser Richtung angestellt wurden, zeigen, daß dies nicht so leicht der Fall ist, denn erst beim Erhitzen im Bombenrohr auf eine Temperatur von 125° vermag Bromwasserstoffeisessig die Sauerstoffbrücke im Scopolin unter Bildung von Bromwasserstoffadditionsprodukten aufzuspalten, und das noch dazu in schlechter Ausbeute. Auch die Erfahrung, die E. Schmidt[1])

[1]) Arch. d. Pharm. **243**, 574 (1905).

schon machte, als er das Bromwasserstoffadditionsprodukt des Scopolins zu verseifen suchte und dabei neben einem verharzten Anteil Scopolin zurückerhielt, spricht gegen die Annahme einer Brückenbildung von solch hoher Spannung.

Andererseits ist die Annahme von K. Heß nicht zu verstehen, daß beim Hofmann'schen Abbau diese starkgespannte Sauerstoffbrücke intakt bleiben, der verhältnismäßig stabile Siebenring aber gesprengt werden soll.

Besonders auffallend aber und wohl gegen die von K. Heß für das Pseudo-des-methylscopolin aufgestellte Konstitutionsformel sprechend ist das Ergebnis des Versuches, den K. Heß[1]) mit Pseudo-des-methylscopolin und Bromwasserstoffeisessig anstellte. Erhitzt er nämlich Pseudo-des-methylscopolin mit bei 0° gesättigtem Bromwasserstoffeisessig in der gleichen Weise, wie er es mit Scopolin getan hat, so wird neben verharzten Körpern unverändertes Pseudo-des-methylscopolin zurückgewonnen. Es hat also weder eine Aufspaltung der Sauerstoffbrücke, wie dies beim Scopolin der Fall ist, noch eine Anlagerung von Bromwasserstoffsäure an die angenommenen doppelten Bindungen stattgefunden. Der verschiedenartige Verlauf dieser Reaktion bei Scopolin einerseits und Pseudo-des-methylscopolin andererseits ist auf Grund der K. Heß'schen Konstitutionsformeln kaum zu verstehen. Beide Körper haben doch nach K. Heß den gleichen Viererring; man müßte also erwarten, daß dieser bei beiden Reaktionen in derselben Weise verändert würde.

Weiterhin sind in der Arbeit von K. Heß die Resultate des Hofmann'schen Abbaus nicht mit der von ihm angegebenen Theorie in Einklang zu bringen. Das Pseudo-des-methylscopolin erhält er in zwei isomeren Formen. Die von ihm aufgestellte Konstitutionsformel spricht zwar infolge der beiden in ihr befindlichen asymmetrischen C-Atome 1 und 7 für die Bildung isomerer Körper. Sie könnten entstehen, wenn einmal die von K. Heß angenommene Siebenringsprengung am C-Atom 3, das zweite Mal an C-Atom 7 vor sich ginge. Im ersteren Falle sind die C-Atome 1 und 7, im letzteren die C-Atome 2 und 3 asymmetrisch. Da aber nach Angabe von K. Heß die Ringsprengung nur am C-Atom 3 möglich sein soll, so lassen sich die zwei stereoisomeren Pseudo-des-methylscopolinbasen aus der Heß'schen Formel nicht ableiten.

Da K. Heß inaktives, das ist razemisches Scopolin zu seinen Versuchen angewendet hat, so käme nur die Bildung einer Razemverbindung in Frage, die sich nicht durch Destillation in ihre Komponenten trennen lassen würde.

Nach der Reduktion der Pseudo-des-methylscopolinbasen erhält K. Heß vier isomere Tetrahydro-pseudo-des-methylscopoline. Eine Erklärung dieser 4 Isomeren läßt die aufgestellte Konstitutionsformel des Tetrahydro-pseudo-des-methylscopolin auch nicht zu. Zwar tritt durch die Hydrierung zu den beiden bereits vorhandenen asymmetrischen C-Atomen 1 und 7 ein neues in C-Atom 2 hinzu, jedoch sind durch dieses nur zwei diastereomere

[1]) Ber. 52, 1969 (1919).

Razemkörper bedingt, und zwar dadurch, daß durch Lösung de von K. Heß zwischen C-Atom 2 und 3 angenommenen Doppelbindung einmal das sich anlagernde H-Atom in cis-Stellung zu dem am C-Atom 1 befindliche H-Atom stellt, das andere Mal aber in trans-Stellung.

Aus den Widersprüchen, die sich somit zwischen der von K. Heß aufgestellten Theorie und den Ergebnissen der Untersuchungen ergeben, muß man den Schluß ziehen, daß die von ihm entwickelte Theorie nicht richtig sein kann, wenn die mitgeteilten Resultate den Tatsachen entsprechen.

Diese Folgerung über die K. Heß'sche Arbeit gab zum Teil den Anstoß zu den nachfolgenden Untersuchungen. Im übrigen gehört die Aufklärung der Konstitution des Scopolins schon seit drei Jahrzehnten in das Arbeitsgebiet des hiesigen Instituts.

Die Arbeit war bereits in Angriff genommen, als H. King[1]) veröffentlichte, daß es ihm geglückt war, das inaktive Scopolin durch d-Weinsäure in seine Komponenten zu zerlegen. Es wurde nach dieser wichtigen Mitteilung als Ausgangsmaterial aktives Scopolin gewählt, um einerseits von vornherein das Auftreten von Razemverbindungen auszuschalten, andererseits in der Hoffnung, aus den optischen Eigenschaften der Reaktionsprodukte des aktiven Scopolins Schlüsse über die Lage der Sauerstoffbrücke im Scopolinmolekül ziehen zu können.

Durch Anwendung von d-Weinsäure wurde zunächst aus dem inaktiven Scopolin das l-Scopolin-d-bitartrat und daraus das l-Scopolin, durch l-Weinsäure in entsprechender Weise das d-Scopolin gewonnen. Beide Basen haben die von H. King angegebenen Eigenschaften.

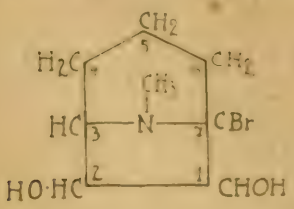
Von den Verbindungen, die für die Aufklärung der Lage der Sauerstoffbrücke im Scopolinmolekül in Betracht kamen, erschien von Anfang an das Bromwasserstoffadditionsprodukt des aktiven Scopolins als die geeignetste. Durch dieses hofften wir die zur Aufstellung einer Konstitutionsformel nötigen Unterlagen zu erhalten.

Zu seiner Darstellung wurde l-Scopolin von $[\alpha]_D = -52{,}3^0$, nach Angabe von K. Heß[2]), mit der fünffachen Menge bei 0^0 gesättigtem Bromwasserstoffeisessig 5 Stunden lang im Bombenrohr auf $125-127^0$ erhitzt. Als Reaktionsprodukte wurden l-Scopolinbromhydrat $C_8H_{13}NO_2.HBr$ von $[\alpha]_D = -6{,}6^0$, das heißt demselben Drehungsvermögen, wie es durch Neutralisation von l-Scopolin mit Bromwasserstoffsäure erzeugtes Hydrobromid aufweist, und ein inaktives Hydroscopolinbromid-bromhydrat $C_8H_{14}BrNO_2.HBr$ erhalten.

Diese Tatsache ist wichtig für die Widerlegung der von K. Heß angegebenen Konstitutionsformel. Wäre die Anordnung des ätherartigen Sauerstoffatoms im Scopolin derart, wie K. Heß sie angibt, so müßte durch die Aufspaltung der Sauerstoffbrücke

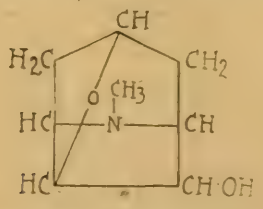
[1]) Transactions 1919, Vol. 115, 496.
[2]) Ber. 48, 2057 (1915).

und die Anlagerung von Bromwasserstoff ein optisch aktives l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat entstehen, indem entweder die

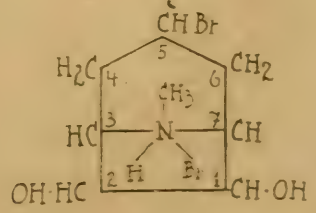


Anlagerung von Brom an C-Atom 7 oder an C-Atom 2 unter gleichzeitiger Bildung einer Hydroxylgruppe an C-Atom 2 oder 7 vor sich ginge. In beiden Fällen würde nach der K. H e ß'schen Formel ein asymmetrischer Körper entstehen, der optische Aktivität verlangt.

Die Bildung eines inaktiven l-Hydroscopolinbromid-bromhydrats läßt sich nur dann erklären, wenn die Sauerstoffbrücke im Molekül so liegt, daß man nach ihrer Aufsprengung und Anlagerung vom Bromwasserstoff zu einem symmetrischen Körper gelangt. Dieses ist n u r der Fall, wenn die fragliche Sauerstoffbrückenbildung zwischen C-Atom 2 und 5 angenommen wird und bei der Aufsprengung des Ringes Brom an C-Atom 5



und Hydroxyl an C-Atom 2 tritt. Daß letzteres sich in der Tat an diesem C-Atom befindet, ist ja schon durch die Oxydation des Hydroscopolins zur N-methyl-α, α_1-Piperidindicarbonsäure durch E. S c h m i d t bewiesen worden. Es muß somit dem l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat nachstehende Konstitutionsformel zukommen.



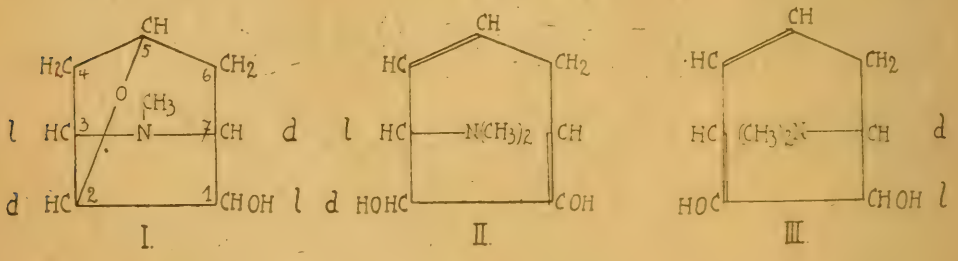
Die Wirkung der vier in ihr enthaltenen asymmetrischen Kohlenstoffatome 1, 2 und 3, 7 wird wohl durch intramolekulare Kompensation aufgehoben sein, indem die Wasserstoffatome an C-Atom 3 und 7 sowie die Hydroxylgruppen an Kohlenstoffatom 1 und 2 zueinander in cis-Stellung stehen.

Diese Betrachtungen weisen schon mit ziemlicher Sicherheit auf eine Sauerstoffbrücke im Scopolinmolekül zwischen den C-Atomen 2 und 5 hin. Weiteres Beweismaterial lieferte der Hofmann'sche Abbau.

Dieser am aktiven Scopolin nach den Angaben von K. Heß[1]) durchgeführt, liefert die entsprechenden Körper, die von K. Heß in seinem experimentellen Teil aufgeführt sind.

Aus d-Scopolin werden über das Jodmethylat und die quartäre Ammoniumbase zwei isomere Basen erhalten, die Pseudo-des-Methylscopoline von K. Heß, die sich in ihrem Siedepunkt, ihrem optischen Drehungsvermögen sowie der Krystallisationsfähigkeit unterscheiden. Beide Isomere sind ungesättigte Verbindungen; sie enthalten, wie später bewiesen wird, zwei Doppelbindungen. Die Bildung dieser beiden isomeren Basen, die nach der Konstitutionsformel von K. Heß unverständlich ist, läßt sich erklären, wenn man dem Scopolin die aus dem l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat entwickelte Konstitutionsformel zugrunde legt.

Nimmt man nämlich im d-Scopolin die optische Funktion der asymmetrischen Kohlenstoffatome 1, 2, 3 und 7 wie in Formel I



an, wobei nur als sicher gelten kann, daß 1 linksdrehend ist, wenn 2 nach rechts dreht, und 7 rechtsdrehend sein muß, wenn 3 nach links dreht, so könnte der Hofmann'sche Abbau in der Weise erfolgen, daß die Loslösung des Stickstoffes einmal von C_7, das andere Mal von C_3 vor sich geht; gleichzeitig müßte die Sauerstoffbrücke unter intermediärer Anlagerung und Wiederabspaltung von Wasser aufgesprengt werden, wobei zwischen 4 und 5 eine Doppelbindung[2]) eintritt. So entstehen die beiden Körper II und III, die wegen der Doppelbindung zwischen 4 und 5 nicht enantiomorph, sondern diastereomer sind. Daß sie beide linksdrehend sind, wie es tatsächlich der Fall ist, würde sich aus der Lage der Doppelbindungen erklären lassen. Ebenso, daß sie sich durch Krystallisationsfähigkeit und Beständigkeit unterscheiden. Ferner machen sie das von K. Heß[3]) beobachtete Verhalten gegen Bromwasserstoff-Eisessig verständlich. Daß im Pseudo-des-methylscopolin nur

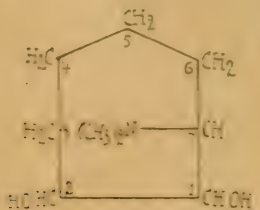
[1]) Ber. **52**, 1947 (1919).

[2]) Der Eintritt der Doppelbindung zwischen 4 und 5 ist uns wahrscheinlicher als der zwischen 5 und 6. Träfe jedoch die letztere Möglichkeit zu, so würden die weiteren Schlußfolgerungen nicht berührt werden.

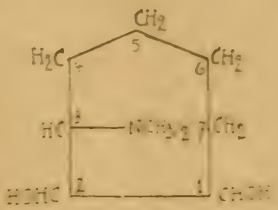
[3]) Ber. **52**, 1969 (1919).

eine Hydroxylgruppe nachweisbar ist (K. Heß), steht mit der obigen Formel nicht im Widerspruch, da Ketonisierung eintreten kann. Daß aber in solchen Fällen auch die Ketogruppe nicht bewiesen werden kann, zeigt das Beispiel der Protopingruppe.

Werden nun die beiden Basen nach Paal-Skita hydriert, so nehmen sie vier Wasserstoffatome auf. Die doppelten Bindungen werden aufgehoben, und es entstehen aus jedem der beiden Körper zwei Tetrahydroverbindungen, da in Formel II das Kohlenstoffatom 1 und in Formel III das Kohlenstoffatom 2 asymmetrisch wird und so ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom hinzutritt, das in dem einen Molekül nach rechts, in dem anderen nach links drehen wird. Ihnen kommen die Formeln IV und V zu. Die Ver-



IV

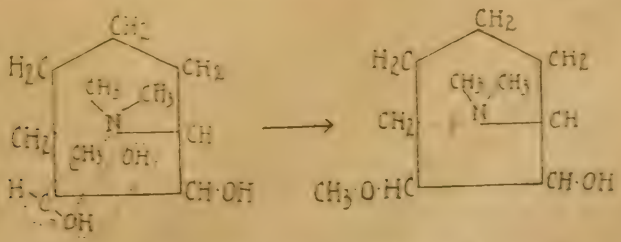


V

bindung enthält drei asymmetrische Kohlenstoffatome; sie kann daher in acht optisch isomeren Formen auftreten, von denen ver- vom d-Scopolin und vier vom l-Scopolin ausgehend tatsächlich ier halten werden.

Die Tetrahydro-pseudo-des-methyl-d-scopolinbasen wurden noch einmal dem Hofmann'schen Abbau unterworfen. In Uebereinstimmung mit den Angaben von K. Heß konnte eine Abspaltung von Trimethylamin, die ja eigentlich erwartet wurde, nur in geringem Umfange beobachtet werden. Es findet, wie durch Zeisel-Bestimmung festgestellt wurde, eine Wanderung von Methyl an eine der beiden Hydroxylgruppen statt. Die so in mäßiger Ausbeute erhaltenen Basen sind optisch aktiv, sie stellen ölige Flüssigkeiten dar, die ziemlich unbeständig sind, denn schon nach kurzer Zeit tritt Verfärbung ein.

Die Bildung dieser o-methylierten Basen kann auf folgende Weise erklärt werden. Die quartäre Ammoniumbase neigt beim Erhitzen zum Uebergang in eine tertiäre Base. Das beim Schmelzen entstehende Hydroxylion tritt mit der ihm günstig liegenden se-



kundären Alkoholgruppe derart in Reaktion, daß sich ein Molekül Wasser abspaltet. In dem Maße, wie diese Abspaltung erfolgt,

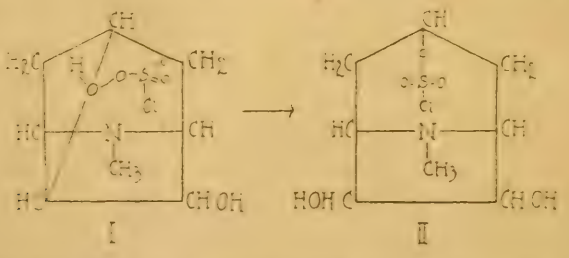
findet in gleitender Reaktion eine Wanderung der CH_3-Gruppe nach der frei werdenden Valenz des Hydroxylsauerstoffs statt. Auf diese Weise entsteht die Methoxylgruppe an C-Atom 2.

Bei der Analyse der freien Basen nach Zeisel fielen die gefundenen Werte etwas zu niedrig aus, wenn auch nicht so niedrig, wie sie K. Heß angibt. Normale Werte wurden gefunden, als die Pikrate analysiert wurden. Bei deren Darstellung zeigte sich, daß die erhaltene Base nicht einheitlich war. Unaufgeklärt bleibt, daß in den O-Methylverbindungen von K. Heß[1]) eine freie Hydroxylgruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Wegen Mangel an Material konnte dieser Punkt vorläufig leider nicht nachgeprüft werden. Die lückenlose Aufklärung der Hofmann'schen Abbaureaktion ist daher noch nicht geglückt.

Einen weiteren wertvollen Einblick in die Konstitution des Scopolins ermöglichten die Produkte der Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf aktives Scopolin.

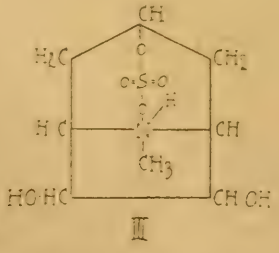
Die Reaktion scheint in ähnlicher Weise vor sich zu gehen, wie von J. Gadamer bei Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf Cantharidin in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit beobachtet werden konnte.

Es findet zunächst unter Bildung einer Oxoniumverbindung eine Anlagerung von $HClSO_3$ an das ätherartig gebundene Sauerstoffatom statt (I). Daraus entsteht durch Umlagerung II.



I II

Beim Ausgießen der Reaktionsflüssigkeit auf Eis wird das Säurechlorid in die entsprechende Säure zerlegt, die mit der Amingruppe ein inneres Salz III bildet. Dieser so entstandene Körper muß demnach neutral reagieren.



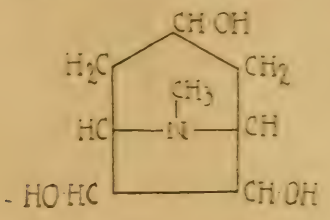
III

Der aus dem Versuch erhaltene zeigte jedoch saure Reaktion. Wie durch Schwefelsäurebestimmung festgestellt werden konnte, handelte es sich bei diesem Reaktionsprodukt um einen nicht ganz

[1]) Ber. **52**, 1970 (1919).

einheitlichen Körper. Neben der eben erwähnten Monoätherschwefelsäure war in geringen Mengen eine Diätherschwefelsäure von natürlich saurer Reaktion entstanden, und zwar dadurch, daß die Hydroxylgruppe an C-Atom 1 verestert worden war.

Eine genaue Charakterisierung der Monoätherschwefelsäure wurde nicht durchgeführt, da es uns zunächst darauf ankam, das Verhalten bei der Verseifung festzustellen. Diese ging glatt von statten. Als Verseifungsprodukt wurde das Hydroxyhydroscopolin $C_8H_{15}NO_3$ erhalten, dem nachstehende Konstitutionsformel zukommen dürfte und das sich als optisch aktiv erwies. Diese optische Aktivität schien im ersten Augenblick gegen die nachstehende Konstitutionsformel zu sprechen, da nach ihr ein optisch inaktiver



Körper erwartet werden mußte. Die beobachtete Aktivität läßt sich aber auf Walden'sche Umkehrung zurückführen, die durch die Einwirkung der Chlorsulfonsäure an C-Atom 2 stattfindet. Es treten dadurch die beiden Hydroxylgruppen an C-Atom 1 und 2 in cis-trans-Stellung und veranlassen so Asymmetrie des Moleküls. Dieselbe Walden'sche Umkehrung hat J. Gadamer bei der Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf Cantharidin beobachtet. (Noch nicht veröffentlicht.)

Die Zusammensetzung des Verseifungsproduktes, des Hydroxyhydroscopolins, ist nun die gleiche, wie die des von Pyman und Reynolds[1]) aufgefundenen Teloidins, $C_8H_{15}NO_3$, das das basische Spaltungsprodukt des Meteloidins darstellt. Von diesem unterscheidet sich das oben erhaltene Hydroxyhydroscopolin durch seine optische Aktivität. Das Teloidin ist inaktiv. Man kann danach das Hydroxyhydroscopolin als ein isomeres Teloidin ansehen, so daß auch dem Teloidin die für das Hydroxyhydroscopolin aufgestellte Konstitutionsformel zugeschrieben werden kann. Die gleiche Annahme ist bereits von H. King[2]) vertreten worden.

Diese Umwandlung des Scopolins in ein isomeres Teloidin kann insofern von phylogenetischem Interesse sein, als es vielleicht nun möglich ist, das Scopolin in noch näheren Zusammenhang mit den anderen mydriatisch wirkenden Basen der Solanaceen zu bringen.

Anschließend sei noch auf eine Tatsache aufmerksam gemacht, deren Erklärung bis jetzt noch nicht eindeutig erfolgt ist.

Das Scopolamin, $C_{17}H_{21}NO_4$, das in der Natur optisch aktiv, und zwar linksdrehend, vorkommt, zerfällt bei der Verseifung in l-Tropasäure und inaktives Scopolin. Da durch H. King und auch in vorliegender Arbeit gezeigt worden ist, daß sich das Scopolin

[1]) Transactions 1908, Vol. 93, 2077.
[2]) Transactions 1919, Vol. 115, 487.

in aktive Komponenten zerlegen läßt, so erscheint recht merkwürdig, daß sich die beiden diastereomeren Verbindungen, d-Scopolin-l-Tropasäureester und l-Scopolin-l-Tropasäureester in keiner Weise voneinander unterscheiden und trennen lassen sollen.

Es möge hier die Vermutung ausgesprochen sein, daß sich das Scopolin von der angenommenen Formel gar nicht fertig gebildet im Scopolamin vorfindet, sondern erst bei dessen Spaltung entsteht.

Dem Scopolamin wird eine Konstitutionsformel zugeschrieben, in der die Tropasäure am C-Atom 1 verestert ist (Fig. 1).

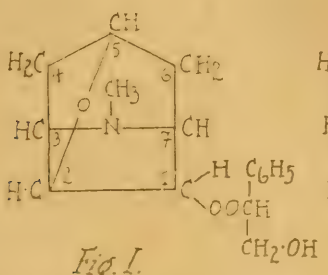


Fig. I.

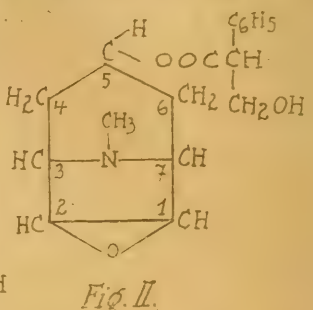


Fig. II.

Es liegt aber auch noch die Möglichkeit vor, daß der Tropasäurerest am C-Atom 5 steht. In diesem Falle müßte das Scopolamin die Konstitution (Fig. 2) haben, worin der basische Bestandteil symmetrisch gebaut wäre. Aus diesem Scopolamin würde dann das Scopolin der angenommenen Formel erst in der Weise entstehen, daß bei Abspaltung des Tropasäurerestes durch Verseifung gleichzeitig eine Aufsprengung der Aethylenoxydgruppe unter Bildung einer neuen Sauerstoffbrücke zwischen C-Atom 5 einerseits und C-Atom 1 [oder 2 andererseits stattfände. Das Resultat wäre r-Scopolin.]

Ein mit Scopolamin und Bromwasserstoffeisessig ausgeführter Versuch brachte in dieser Hinsicht leider keine nähere Aufklärung, denn es entstanden die gleichen Reaktionsprodukte, wie bei der Einwirkung auf Scopolin selbst.

Trotz des negativen Erfolges dieses Versuches ist die Möglichkeit der oben angeführten Vermutung nicht von der Hand zu weisen. Es wird die Aufgabe weiterer Arbeiten sein, sie auf ihre Berechtigung zu prüfen. Vielleicht wird schon die Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf Scopolamin die Entscheidung herbeiführen.

Der Firma E. Merck sei auch an dieser Stelle unser Dank ausgesprochen für die Bereitwilligkeit, mit der sie unsere Arbeiten durch teilweise kostenfreie Ueberweisung des wertvollen Ausgangsmaterials unterstützt hat.

Experimenteller Teil.

Spaltung des inaktiven Scopolins durch Weinsäure.

Die Spaltung des optisch inaktiven Scopolins wurde nach den Angaben von H. King[1]) vorgenommen.

$^1/_{10}$ Mol = 15,5 g inaktives Scopolin wurde in eine Lösung von $^2/_{10}$ Mol = 15 g d-Weinsäure in 150 ccm Wasser eingetragen, die Flüssigkeit filtriert, auf dem Wasserbade etwas eingeengt und dann der Krystallisation überlassen. Nach kürzerer Zeit begann das in Wasser schwerer lösliche l-Scopolin-d-Bitartrat in schönen, großen Oktaedern auszukrystallisieren. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt, mit 50% Aethylalkohol nachgewaschen und getrocknet. I. Ausbeute: 10,5 g. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag bei 174°.

Nach dem Einengen der Mutterlauge krystallisierten neue Mengen des l-Scopolin-d-Bitartrates aus, die aber bereits Anteile von d-Scopolin-d-Bitartrat, das sich in bedeutend kleineren Krystallen abschied, enthielten. Die Ausbeute betrug 7,2 g.

Zur Gewinnung des reinen l-Scopolin-d-Bitartrats wurde das Gemisch erneut umgelöst und die ersten Krystalle bald von der Mutterlauge getrennt. Auf diese Weise wurden noch 3,7 g reines l-Scopolin-d-Bitartrat erhalten.

Zur Gewinnung der freien l-Scopolinbase wurde das Bitartrat in Wasser gelöst, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit frisch destilliertem Aether im Perforator ausgezogen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung durch entwässertes Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel auf dem Wasserbade abdestilliert. Die freie Base erstarrte plötzlich zu einem weißen Krystallkuchen. Aus Petroläther krystallisierte das l-Scopolin in langen Nadeln. Der Schmelzpunkt lag bei 109°. Die Ausbeute betrug 6,8 g.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,1790 g l-Scopolin zu 25 ccm Wasser aufgelöst. Bei $c = 0{,}7160$, $l = 2$ dcm war $\alpha_D = -45'$. Daraus ergab sich die spezifische Drehung für l-Scopolin $[\alpha]_D = -52{,}3°$. (H. King[2]) gibt $[\alpha]_D = -52{,}4°$ an.)

Die Mutterlaugen obiger Krystallisationen, die bis auf geringe Mengen von l-Scopolin-d-Bitartrat hauptsächlich das leichter lösliche d-Scopolin-d-Bitartrat enthielten, wurden mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und, zur Gewinnung der Basen, mit frisch rektifiziertem Aether ausgezogen. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch von l- und d-Scopolin wurde nach Auflösen in Wasser mit der berechneten Menge wässeriger l-Weinsäurelösung versetzt. Nach Filtrieren und Einengen der Lösung krystallisierte bald das d-Scopolin-l-Bitartrat in großen, wohlausgebildeten Oktaedern aus. Nach mehrfachem Umkrystallisieren betrug die Ausbeute an d-Scopolin-l-Bitartrat 13,8 g. Der Schmelzpunkt wurde ebenfalls bei 174° gefunden.

---

[1]) Transactions 1919, Vol. 115, 492.
[2]) Transactions 1919, Vol. 115, 496.

Die freie d-Base wurde durch Perforieren mit Aether aus der wässerigen, alkalischen Lösung des d-Scopolin-l-Bitartrats, wie oben angegeben ist, erhalten. Nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther wurde die Base in zu Büscheln zusammengelagerten, langen Nadeln erhalten. Der Schmelzpunkt war der gleiche wie der der l-Base, er lag bei 109°.

Die Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurde in Wasser vorgenommen, sie ergab bei $c = 0{,}9998$, $l = 2$ dcm $\alpha_D + 1^0 5'$, $[\alpha]_D = + 54{,}0^0$. (H. King[1]) gibt 54,8° an.)

Hofmann'scher Abbau des d-Scopolins.

Der Hofmann'sche Abbau des d-Scopolins wurde in derselben Weise vorgenommen, wie K. Heß[2]) den Abbau mit inaktivem Scopolin durchgeführt hat.

42 g d-Scopolin wurden in 84 g Jodmethyl und 150 ccm absolutem Alkohol gelöst. Nach kurzer Zeit begann bereits die Ausscheidung des Jodmethylats. Es krystallisierte in langen Nadeln aus, die nach dem Absaugen und Nachwaschen mit absolutem Alkohol im Schmelzröhrchen bis 270° keine Veränderungen zeigten.

Die Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurde in Wasser vorgenommen, in dem das Jodmethylat leicht löslich ist.

$c = 1{,}2584$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D + 48'$, $[\alpha]_D = + 31{,}7^0$.

63 g d-Jodmethylat wurden alsdann in ca. 200 ccm Wasser gelöst und mit der berechneten Menge frisch gefällten Silberoxyds unter Eiskühlung digeriert. War die Umsetzung beendet, so wurde der Jodsilberniederschlag an der Saugpumpe abgenutscht und bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion nachgewaschen. Das Filtrat wurde dann bei 15—16 mm im Wasserbade eingeengt, bis der Kolbeninhalt zu einer schwach gelblichen Krystallmasse erstarrte. Die so erhaltene d-Scopolinmethylammoniumbase wurde mit Alkohol aufgenommen und in den zur Destillation bestimmten Claisenkolben gespült. Nach dem Abdestillieren des Alkohols bei 15 mm Druck erstarrte der Kolbeninhalt von neuem zu einer schwach gefärbten Krystallmasse, die zum Teil in Büscheln zusammengelagerte Nadeln zeigte.

Die Spaltung der quartären Ammoniumbase wurde in einem Hochvakuum, das durch Einschalten einer Quecksilberdampfpumpe erzeugt wurde, vorgenommen. Bei einer Paraffinbadtemperatur von 118°, einer Innentemperatur von 101° und einem Druck von 2 mm setzte die Spaltung der Base ein. Nach kurzer Zeit stieg die Innentemperatur auf 105°. Das übergehende Destillat mit dem Siedepunkte 105° wurde gesondert aufgefangen, es stellte ein schwach gelblich gefärbtes, dickflüssiges Oel dar. Nachdem der größte Teil des Kolbeninhaltes übergegangen war, stieg die Temperatur im Kolben auf 109°, in der Vorlage zeigte sich Schlierenbildung, woraufhin dieses Destillat in einem dritten Gefäß gesammelt wurde.

---

[1]) Transactions 1919, Vol. 115, 497.
[2]) Ber. 52, 1947 (1919).

Von der Hauptmenge des Destillates wurde sofort in einer 0,2 dcm-Röhre das Drehungsvermögen bestimmt. Es wurde eine Linksdrehung von 34°51′ beobachtet. In eine Kältemischung eingestellt, konnte eine Krystallisation nicht erzielt werden.

Das Auftreten von Schlieren im Destillat wies auf isomere Körper hin. Zu ihrer Trennung wurden die Destillate mit den Siedepunkten 105° und 109° noch einmal destilliert. Bei einem Druck von weniger als 1 mm ging bei einer Paraffinbadtemperatur von 120° und einer Innentemperatur von 88—89° ein klares, wasserhelles, dickflüssiges Oel über. Das Destillat, in einer 0,2 dcm-Röhre untersucht, drehte die Ebene des polarisierten Lichtstrahles nach links. $\alpha_D = -18°30'$.

In eine Kältemischung eingestellt, konnte eine Krystallisation auch nach längerer Zeit nicht erzielt werden.

Die so erhaltene Base war sehr unbeständig, schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit trat eine Verfärbung ein. Sie entsprach der von K. Heß [1]) mit β-Pseudo-des-methylscopolin, $C_9H_{15}NO_2$, bezeichneten Base.

Nachdem bei einem Druck von weniger als 1 mm und der Innentemperatur von 88—89° nichts mehr überdestillierte, stieg, nach stärkerem Erhitzen des Paraffinbades auf 130—140°, die Innentemperatur auf 93°, gleichzeitig setzte eine weitere Destillation ein. Im Vorlagegefäß konnte ein klares, farbloses, dickflüssiges Oel aufgefangen werden.

Auch von diesem Körper wurde sofort das Drehungsvermögen in einer 0,2 dcm-Röhre bestimmt, es wurde eine Linksdrehung von $\alpha_D = -48°45'$ berechnet.

Beim Einstellen in eine Kältemischung krystallisierte diese Base in kleinen, weißen Nadeln. Von der Mutterlauge abgesaugt und mit einem eiskalten Gemisch von Aether und Petroläther nachgewaschen, schmolzen die Krystalle bei 44—45° C.

Zur genauen Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens dieser Base wurden 0,1094 g zu 10 ccm mit Alkohol gelöst. Die Drehung ergab bei $c = 1{,}094$, $l = 1$ dcm, $\alpha = -20'$, $[\alpha]_D = -30{,}2°$.

Dieser Wert entspricht dem, der sofort nach der Destillation bestimmt worden war. Es konnte somit diese Base als einheitlich betrachtet werden.

Die krystallisierte Base war beständig. Sie entsprach der von K. Heß [2]) als α-Pseudo-des-methylscopolin bezeichneten Form.

Bei beiden Destillationen verblieb im Claisenkolben ein dunkelbrauner bis schwarzer, teilweise verharzter Rückstand, der einen deutlichen Amingeruch aufwies.

Die Ausbeute an α-Base betrug 12,9 g, an β-Base wurden 14,1 g erhalten.

Da wohl anzunehmen ist, daß beide Isomere in gleicher Menge gebildet werden, so mußte die β-Base noch einen Teil der α-Base enthalten. Eine schärfere Trennung dieser beiden Formen wurde nach der Reduktion vorgenommen.

---

[1]) Ber. **52**, 1960 (1919).
[2]) Ber. **52**, 1953 (1919).

Reduktion der Pseudo-des-methylscopolinbasen nach Paal-Skita.

I. Reduktion der α-Base.

12,8 g dieser Base wurden in 54 ccm verdünnter Essigsäure gelöst und mit 6,5 g Palladiumkohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Reduktion setzte langsam ein, nach Verlauf einer Stunde wurde sie recht lebhaft. Nach sechsstündigem Schütteln wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen, die Reduktion konnte als beendet angesehen werden. Insgesamt waren 3480 ccm Wasserstoff aufgenommen worden. Die Theorie verlangt 3390 ccm.

Die Reduktionslösung wurde von der Palladiumkohle abfiltriert, im Vakuum bei 15 mm im Wasserbade eingeengt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und die Lösung im Perforator mit Aether ausgezogen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit entwässertem Natriumsulfat wurde der Aether abdestilliert. Die Ausbeute des öligen Präparates betrug 11,6 g. Nach kurzer Zeit begann ein Teil der hydrierten Base zu krystallisieren.

Auch hier schienen zwei isomere Basen entstanden zu sein. Zu ihrer Trennung wurde das Gemisch mit der berechneten Menge einer heißen, alkoholischen Pikrinsäurelösung versetzt. Die Pikrate begannen bald nach dem Erkalten der alkoholischen Lösung auszukrystallisieren. Nach mehrfachem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol konnten Pikrate von konstantem Schmelzpunkt 234° bzw. 144° C. erhalten werden. Das höher schmelzende Pikrat krystallisierte in kleinen zu Büscheln oder Warzen zusammengelagerten Nädelchen, das zweite in kleinen Blättchen.

Bis auf einen kleinen Rest konnten so die beiden Pikrate der isomeren Formen des α-Tetrahydro-Pseudo-des-methyl-d-scopolins rein erhalten werden.

Zur Gewinnung der freien Basen wurden die wässerigen Lösungen der Pikrate zunächst mit Salzsäure stark angesäuert, die sich sofort ausscheidende Pikrinsäure abgesaugt, das Filtrat mit Aether im Perforator ausgezogen.

Nachdem auf diese Weise die Pikrinsäure entfernt war, wurde die salzsaure Lösung mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Aether perforiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung und Abdestillieren des Lösungsmittels wurden die freien Basen erhalten.

Die aus dem Pikrat mit dem Schmelzpunkt 234° erhaltene Base erstarrte bald zu einem Krystallkuchen, der sich aus kleinen Nädelchen zusammensetzte. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag bei 73—74°.

Die spezifische Drehung wurde in ätherischer Lösung bestimmt, es wurde eine starke Rechtsdrehung beobachtet:

$c = 12{,}0$, $l = 2$ dcm, $\alpha = + 6^{0}7'$, $[\alpha]_D = + 25{,}7^{0}$.

Die aus dem niedriger schmelzenden Pikrat isolierte Base stellte ein ziemlich dickflüssiges, schwach gelblich gefärbtes Oel dar. Krystallisation konnte nicht beobachtet werden.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 4,7 g in Aether zu 50 ccm gelöst. Die Base zeigte eine Linksdrehung.

$c = 9{,}4$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = - 1^{0}24'$, $[\alpha]_D = - 7{,}44^{0}$.

Die Base war weniger beständig, nach längerem Stehen trat eine schwache Verfärbung ein.

Beide Basen bewirkten keine Veränderung einer Kaliumpermanganat-Sodalösung.

II. Reduktion der β-Base.

14,1 g β-Base wurden in der entsprechenden Weise wie die α-Base hydriert. Die Reduktion verlief jedoch bedeutend langsamer. Nach fast zehnstündigem Schütteln war die Reaktion beendet. Aufgenommen wurden 3850 ccm Wasserstoff. Die Theorie verlangt für 14,1 g Base 3720 ccm.

Die Reduktionslösung wurde ebenfalls im Vakuum eingedampft, mit Natronlauge alkalisch gemacht und die hydrierte Base mit Aether perforiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung und Abdestillieren des Aethers verblieb die Base als eine schwach gelblich gefärbte, ölige Flüssigkeit zurück. Die Ausbeute betrug 13,2 g.

Nach kurzer Zeit begann ein Teil der Base zu krystallisieren. Da anzunehmen war, daß es sich hierbei, wie bei der α-Base, auch um zwei isomere hydrierte Basen handelte, so wurde die gesamte Ausbeute zur Trennung der beiden Isomeren mit der berechneten Menge alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Die Trennung ging jedoch nicht so leicht von statten wie bei der α-Base, da die Pikrate sich bald ölig ausschieden. Nur ein kleinerer Teil konnte gut krystallisiert erhalten werden. Die Krystalle zeigten zuerst Mischschmelzpunkte. Erst nach mehrfachem Umkrystallisieren, teils aus heißem Alkohol, teils aus heißem Wasser konnten zwei Pikrate mit konstantem Schmelzpunkt erhalten werden. Diese Schmelzpunkte lagen bei 162° und 118° C.

Die Hauptmenge des Pikrates konnte auf diese Weise nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Es wurde daraufhin der Versuch gemacht, mit Hilfe von Pikrolonsäure die Trennung der beiden isomeren Basen zu bewerkstelligen. Nach Auflösen der öligen Pikrate in heißem Wasser wurde die Pikrinsäure durch Salzsäure ausgeschieden, von der salzsauren Flüssigkeit sofort abgesaugt, die noch in Lösung befindliche Pikrinsäure mit Aether im Perforator ausgezogen.

Die so erhaltene, pikrinsäurefreie, salzsaure Lösung der Base wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Aether perforiert. Nach Abdestillieren des Extraktionsmittels wurden die Basen mit der berechneten Menge alkoholischer Pikrolonsäurelösung versetzt. Das Pikrolonat krystallisierte zwar, gestattete aber nicht die Trennung der beiden Isomeren.

Aus 7,4 g des Pikrates vom Schmelzpunkt 118° wurde die β-Base in der gleichen Weise wie die obenerwähnten α-Basen gewonnen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels krystallisierte diese isomere Form in säulenartigen Kryställchen aus, die bei 98° schmolzen.

Die Bestimmung des Drehungsvermögens wurde mit 2,2 g, zu 25 ccm Aether gelöst, vorgenommen. Bei $c = 8{,}8$, $l = 2$ dem war $\alpha_D = -3°22'$, $[\alpha]_D = -19{,}0°$.

Die nähere Charakterisierung der zweiten isomeren Base konnte wegen der geringen Menge an reinem Pikrat nicht vorgenommen werden.

Hofmann'scher Abbau der α-Tetrahydro-pseudo-des-methyl-d-scopolinbasen.

Die aus dem hochschmelzenden Pikrat (234°) erhaltene Base (5,1 g) wurde mit 10 g Jodmethyl in absolut-alkoholischer Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit krystallisierte das Jodmethylat in langen, spitzen Nadeln aus. Die Ausbeute betrug 8,2 g. Der Schmelzpunkt lag bei 264°.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,2543 g Jodmethylat zu 25 ccm Wasser aufgelöst.

$c = 1{,}0172$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = +6'$, $[\alpha]_D = +4{,}9°$.

Durch frischgefälltes Silberoxyd wurde aus dem Jodmethylat die quartäre Ammoniumbase hergestellt. Sie stellte eine sirupartige, braungefärbte Masse dar. Die Spaltung wurde im Hochvakuum vorgenommen.

Bei einem Drucke von 2 mm, einer Paraffinbadtemperatur von 135—150° setzte bei einer Innentemperatur von 104—105° die Spaltung der Base ein. Nach einem geringen Vorlauf konnte ein schwach gelblich gefärbtes, dickflüssiges Oel in der Vorlage gesammelt werden. Im Kolben verblieb eine nicht unbeträchtliche Menge eines verharzten Körpers zurück. Die Ausbeute an dieser von K. Heß[1]) als O-methyl-tetrahydro-pseudo-des-methyl-scopolin bezeichneten Base war dementsprechend gering. Sie betrug 2,4 g.

Der wässerigen Lösung der Base konnte nach dem Ansäuern mit Salzsäure eine geringe Menge eines stickstofffreien Körpers von eigenartigem Geruch durch Ausschütteln mit Aether entzogen werden.

Die spezifische Drehung dieser Base betrug bei $c = 4{,}8$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -22'$, $[\alpha]_D = -3{,}9°$. Die Bestimmung wurde in ätherischer Lösung vorgenommen.

In der gleichen Weise wurde die zweite, aus dem Pikrat mit dem Schmelzpunkt 144° erhaltene α-Tetrahydro-pseudo-des-methyl-d-scopolinbase behandelt.

4,5 g Base wurden mit 9 g Jodmethylat und 5 ccm absolutem Alkohol versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich zunächst eine ölige Flüssigkeit ab, in der sich vereinzelt kleine Krystalle zu entwickeln begannen. Da die Krystallisation sehr langsam vor sich ging, wurde die jodmethyl-alkoholische Lösung auf dem Wasserbade abgedunstet und das Jodmethylat im Vakuumexsikkator vollkommen getrocknet. Es verblieb eine schwach gelb gefärbte Krystallmasse zurück. Mit heißem, absolutem Alkohol aufgenommen, krystallisierte im Vakuumexsikkator das Jodmethylat in feinen, zu kleinen Büscheln oder Warzen zusammengelagerten Nädelchen aus. Die Ausbeute betrug 8,1 g. Der Schmelzpunkt lag bei 204°.

[1]) Ber. **52**, 1964 (1919).

Eine spezifische Drehung des Jodmethylats konnte nicht festgestellt werden. Es muß angenommen werden, daß durch die Addition von CH_3J die an und für sich schon schwache Linksdrehung der freien Base so vermindert worden war, daß eine Drehung des polarisierten Lichtstrahles nicht beobachtet werden konnte.

Nach Digerieren mit frischgefälltem Silberoxyd wurde das vom Jodsilberniederschlag abgesaugte Filtrat im Vakuum eingedampft. Auch hier verblieb die quartäre Ammoniumbase als eine sirupdicke, stark braungefärbte Flüssigkeit zurück. Die Spaltung der Base wurde bei einem Druck von 7 mm vorgenommen. Bei einer Innentemperatur von 108—109° setzte die Spaltung ein. Als Destillat wurde ein schwach gelbgefärbtes, dickflüssiges Oel erhalten. Auch bei Spaltung dieser Base blieb eine beträchtliche Menge eines verharzten Körpers zurück, der einen deutlichen Amingeruch aufwies. Ausbeute: 1,7 g.

Die Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens, in ätherischer Lösung ausgeführt, ergab bei

$c = 6{,}8$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -2^0 4'$, $[\alpha]_D = -15{,}9^0$.

Zur Bestimmung des Methoxyls in den o-methylierten Basen wurden zunächst 0,1674 g der freien Base in einem kleinen Wägegläschen im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Abnahme betrug 0,0042 g.

Von 0,1632 g Base wurde unter Anwendung einer Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,7 eine Zeisel-Bestimmung in bekannter Weise ausgeführt.

Gefunden wurden 0,1545 g AgJ = 12,5% Methoxyl.
Berechnet für $C_{10}H_{21}NO_2$ = 16,57% Methoxyl.

Da diese Bestimmung an Genauigkeit zu wünschen übrig ließ und dies wohl daran lag, daß die Base kaum ganz rein gewesen war, so wurde der Versuch gemacht, eine Methoxylbestimmung mit dem Pikrat der Base auszuführen.

0,3 g der o-methylierten Base aus dem Pikrat 234° wurden mit der berechneten Menge Pikrinsäure in alkoholischer Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit begann ein Teil der Flüssigkeit zu krystallisieren, während der übrige Teil sich ölig abschied. Da durch Absaugen eine Trennung der Krystalle aus dem öligen Anteil nicht erzielt werden konnte, so wurde dies Gemisch mit absolutem Alkohol angerieben. Das Oel löste sich im Alkohol, die Krystalle konnten durch Absaugen der alkoholischen Lösung erhalten werden. Dieses Pikrat schmolz, nicht umgelöst, bei 138°.

Zur Methoxylbestimmung wurden nun 0,3466 g dieses Pikrats in 10 ccm Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,7 im Zeisel-Apparat erhitzt. Der erhaltene Jodsilberniederschlag wurde im Allihnschen Rohr zur Wägung gebracht. Gefunden wurden 0,1711 g AgJ = 6,52% Methoxyl im Pikrat, = 14,51% Methoxyl, berechnet auf die freie Base.

Im Destillationskolben verblieb in der Flüssigkeitsmenge ein schmieriger, verharzter und ein fester Körper zusammengeballt

zurück. Da vermutet wurde, daß durch diese ziemlich feste Zusammenlagerung die Differenz zwischen gefundenem und berechnetem Methoxylwert bedingt war, wurde die Flüssigkeit von den festen und verharzten Anteilen abgegossen, der feste Rückstand möglichst zerkleinert, der ölige in wenigen Kubikzentimetern Eisessig gelöst, die abgegossene Flüssigkeit wieder hinzugegeben. In der Tat schied sich bei erneutem Erhitzen in der alkoholischen Silbernitratlösung ein weiterer Niederschlag aus, ein Beweis, daß durch dieses obenerwähnte Zusammenballen des festen und öligen Anteils des Kolbeninhalts die Methoxylabspaltung keine vollständige gewesen war. Im Allihn'schen Röhrchen konnten noch 0,0203 g Jodsilber zur Wägung gebracht werden, sodaß sich der Gesamtmethoxylgehalt des Pikrates auf 7,29%, der der freien Base auf 16,22% belief. (Berechnet: 16,57%.)

Von der zweiten, o-methylierten α-Base wurde ebenfalls eine Methoxylbestimmung des Pikrates vorgenommen. Das Pikrat, das in gleicher Weise, wie oben angegeben ist, erhalten wurde, krystallisierte in feinen Kryställchen, die, nicht umgelöst, bei 116° schmolzen.

Um die bei Anwendung des Pikrates beobachtete Zusammenlagerung zu verhindern, wurden einige Kubikzentimeter Eisessig vor Beginn der Bestimmung dem Kolbeninhalt hinzugefügt.

Angewandt wurden 0,1823 g Pikrat. Gefunden 0,0953 g AgJ. Es berechnen sich für das Pikrat 6,92% Methoxyl, für die freie Base 15,37%. Die Theorie verlangt 16,57%.

Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig auf l-Scopolin.

10 g l-Scopolin wurden, nach den Angaben von K. Heß[1]), mit 50 ccm bei 0° gesättigtem Bromwasserstoffeisessig im Bombenrohre im elektrischen Ofen 5 Stunden bei einer Temperatur von 125—127° erhitzt. Das Reaktionsprodukt war eine klare, gelbbraungefärbte Flüssigkeit. Beim Oeffnen des Rohres zeigte sich kein erhöhter Druck. Die Reaktionsflüssigkeit wurde, nach Verdunsten der Bromwasserstoffsäure, im Vakuum bei 15 mm im Wasserbade eingedampft. Der Rückstand erstarrte plötzlich zu einer braunen Krystallmasse. Bei anderen Versuchen verblieb mitunter eine zähflüssige Masse im Kolben. Der Kolbeninhalt wurde mit konzentrierter Salzsäure aufgenommen und erneut im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Methylalkohol gelöst, es wurden hierzu etwa 100 ccm benötigt, da der krystallisierte Anteil des Kolbeninhalts nur schwer in Lösung zu bringen war. Nach dem Filtrieren wurde die methylalkoholische Lösung der Krystallisation überlassen. Es krystallisierte bald ein Körper in kleinen prismatischen Gebilden aus. Nach dem Absaugen von der Mutterlauge und Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz der Körper bei 202°. Als erste Ausbeute wurden 2,2 g gewonnen.

[1]) Ber. 48, 2037 (1915).

Eine Analyse nach Dennstedt ergab folgende Werte:
Angewandt wurden 0,1623 g Substanz.

Gefunden: CO_2 = 0,1793 g H_2O = 0,0707 g Br = 0,0816 g.
C = 30,14% H = 4,87% Br = 50,3%.

Berechnet für Anlagerung von 2 Mol. HBr:
C = 30,3% H = 4,7% Br = 50,4%.

Es lag somit in dem isolierten Körper das l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat $C_8H_{14}BrNO_2$.HBr vor.

Dieses reine Bromhydrat des l-Hydroscopolinbromids wurde eigentlich wider Erwarten gefunden, da man annehmen konnte, daß durch die Behandlung mit konzentrierter Salzsäure ein Teil der Bromionen durch Chlorionen ersetzt werden würde.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,3071 g zu 25 ccm Wasser aufgelöst und in einer 2 dcm-Röhre untersucht. Es konnte keine Drehung abgelesen werden. Auch bei stärkerer Konzentration zeigte sich keine optische Aktivität. Das l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat war demnach optisch inaktiv.

Aus der Mutterlauge wurde neben dem l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat ein zweiter Körper erhalten, der durch mehrfaches Umkrystallisieren vom ersteren getrennt werden konnte. Er war in Methylalkohol leichter löslich, krystallisierte in säulenartigen Krystallen. Im Schmelzröhrchen erhitzt, schmolz er bis 270° nicht, sondern zeigte bis dahin nur eine geringe Verfärbung.

Nach Angabe von K. Heß[1]) hätte dieser Körper ein Bromhydrat des Diacetates sein können. Er wurde aber durch eine Analyse nach Dennstedt als bromwasserstoffsaures l-Scopolin identifiziert.

Zur Analyse wurden 0,1293 g Substanz angewandt.

Gefunden: CO_2 = 0,1828 g H_2O = 0,0679 g Br = 0,0419 g.
C = 40,25% H = 6,13% Br = 32,4%.

Berechnet für $C_8H_{13}NO_2$.HBr:
C = 40,7% H = 5,93% Br = 33,9%.

Die Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurde in Wasser vorgenommen.

$c = 0{,}9956$, $l = 2$ dcm, $\alpha = -8'$, $[\alpha]_D = -6{,}5^0$.

Zum Vergleich mit dem auf diese Weise erhaltenen l-Scopolinbromhydrat wurde ein solches durch Neutralisation von l-Scopolin mit verdünnter Bromwasserstoffsäure dargestellt.

1 g l-Scopolin wurde mit der berechneten Menge 25%iger Bromwasserstoffsäure (= 2 g) versetzt, die Lösung filtriert und etwas eingedampft. Es krystallisierte das bromwasserstoffsaure Salz in kleinen Prismen aus. F. P. über 270°, bis dahin nur geringe Verfärbung.

Die spezifische Drehung ergab $[\alpha]_D = -6{,}6^0$, bei $c = 0{,}9924$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -8'$.

Neben diesen beiden Bromwasserstoffadditionsprodukten war noch ein dritter bromhaltiger Körper gebildet worden. Er war in Methylalkohol wie auch in Wasser sehr leicht löslich. Nach voll-

[1]) Ber. 48, 2058 (1915).

ständigem Verdunsten der Mutterlauge blieb er in langen, spitzen, zu Büscheln zusammengelagerten Nadeln zurück. Der Schmelzpunkt dieses Körpers lag bei 96—97°.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,2320 g Substanz zu 25 ccm Wasser gelöst. Der Körper war optisch aktiv, linksdrehend:

$c = 0{,}9280$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -14'$, $[\alpha]_D = -12{,}56°$.

Eine nähere Charakterisierung dieses Körpers wurde zurzeit nicht vorgenommen; vermutlich handelt es sich um eine Acetylverbindung.

Reduktion von l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat.

1,3896 g l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat wurden in 50 ccm Wasser gelöst, mit einer wässerigen Aufschlämmung von 0,7 g 2%iger Palladiumkohle versetzt und im Wasserstoffstrom geschüttelt. Die Einwirkung des Wasserstoffs verlief ziemlich langsam. Nach Verlauf von acht Stunden wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Insgesamt waren 118 ccm Wasserstoff verbraucht. (Die Theorie verlangt 99 ccm, für 2 Atome Wasserstoff berechnet.)

Die Reaktionsflüssigkeit wurde von der Palladiumkohle abfiltriert, diese gut ausgewaschen, das Filtrat zu 250 ccm aufgefüllt.

Zur Feststellung, ob die Reduktion quantitativ verlaufen war, wurde in einem Teil des Filtrats eine Brombestimmung vorgenommen. Es wurden 49,8% Brom gefunden. ($C_8H_{14}BrNO_2 . HBr$ = 50,4% Br.)

Trotz der Differenz zwischen dem gefundenen und berechneten Werte, die durch die Art der Bestimmung wohl erklärlich ist, konnte die Reduktion des l-Hydroscopolinbromid-bromhydrats zum l-Hydroscopolinbromhydrat $C_8H_{15}NO_2 . HBr$ als vollkommene angesehen werden.

Die Hauptmenge des Filtrats wurde zur Gewinnung des Reduktionsproduktes im Vakuum bei 15 mm im Wasserbade auf etwa 40 ccm eingedampft. Diese Menge wurde, zur Bestimmung des Drehungsvermögens, in ein Pyknometer gespült und mit Wasser zu 50 ccm aufgefüllt. Die Lösung war inaktiv.

Im Vakuum vollständig zur Trockne eingedampft, verblieb im Kolben ein weißer, krystallisierter Körper. Er wurde mit absolutem Alkohol, in dem er ziemlich schwer löslich war, aufgenommen und zur Krystallisation in den Exsikkator gestellt. Nach kurzer Zeit krystallisierte das Hydroscopolinbromhydrat in kleinen, feinen Blättchen aus. Aus absolutem Alkohol erneut umkrystallisiert, schmolzen die Kryställchen bei 218° unter Gasentwickelung.

Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf l-Scopolin.

2,0 g fein zerriebenes l-Scopolin wurden in kleinen Mengen unter Kühlung mit Eiskochsalzmischung und ständigem Umrühren in 10 ccm Chlorsulfonsäure eingetragen. Es resultierte hierbei eine schwach braungefärbte Flüssigkeit. Nach mehrstündigem Stehen wurde die Reaktionslösung tropfenweise auf fein zerkleinertes Eis

aus destilliertem Wasser gegossen, wobei stets das sich bildende Eiswasser sogleich vom festen Eis getrennt wurde. Die so erhaltene Lösung wurde zunächst mit Silbersulfat digeriert, das entstandene Chlorsilber abgesaugt und das Filtrat zur Entfernung des überschüssigen Silbers mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach dem Abfiltrieren des Schwefelsilbers wurde das Filtrat mit reinem Baryumkarbonat annähernd neutralisiert und dann durch $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure und Barytwasser genau äquilibriert. Nach dem Absaugen vom Baryumsulfatniederschlag wurde das Filtrat im Vakuum bei 12 mm eingedampft. Als Rückstand verblieb im Kolben ein schwach gelbgefärbter, krystallisierter Körper. Mit Alkohol übergossen, löste sich nur eine kleine Menge des Rückstandes auf. Die Hauptmenge wurde in Wasser gelöst, aus dem der Körper beim Verdunsten des Lösungsmittels in kleinen, prismatischen Kryställchen zum Vorschein kam.

Im Schmelzröhrchen zeigte der Körper, bis 270° erhitzt, keine Veränderung. In Wasser löste er sich mit schwach saurer Reaktion.

Eine nach Dennstedt vorgenommene Analyse ergab folgende Werte:

Angewandt wurden 0,1270 g Substanz.

Gefunden: CO_2 = 0,1923 g H_2O = 0,0789 g $BaSO_4$ = 0,1265 g.
C = 41,3% H = 6,9% SO_4 = 41,0%.

Für das in Frage kommende $C_8H_{14}NO_2.SO_4H$ berechnen sich aber folgende Werte:

C = 37,9% H = 6,0% SO_4 = 37,9%.

Der vorliegende Körper war demnach nicht einheitlich, wie bereits im theoretischen Teil erwähnt wurde. Durch Titration einer wässerigen Lösung mit $^1/_{10}$-N.-KOH, unter Anwendung von Methylrot als Indikator, konnte festgestellt werden, daß der Körper mit 10% einer Diätherschwefelsäure verunreinigt war. Dadurch erklärt sich der höhere Sulfatgehalt. Der Mehrbefund an Kohlenstoff muß als Analysenfehler angesehen werden.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,2104 g zu 25 ccm Wasser gelöst.

$c = 0{,}8416$, $l = 2$ dcm, $\alpha_D = -32'$, $[\alpha]_D = -31{,}6°$.

Zur Verseifung dieses Körpers wurden 1,3844 g in Wasser gelöst, die Lösung mit Salzsäure und Baryumchlorid versetzt und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Mit Wasser neu aufgenommen, wurde das abgeschiedene Baryumsulfat quantitativ gesammelt, das Filtrat von neuem unter Zusatz von Baryumchlorid eingedampft. Die Verseifung war noch keine vollständige gewesen, denn es fiel beim Eindampfen noch eine, wenn auch geringe Menge Baryumsulfat aus, das ebenfalls quantitativ gesammelt wurde.

Nach dem Trocknen und Glühen des Baryumsulfats wurden 1,3385 g $BaSO_4$ erhalten, die 39,8% SO_4 entsprechen.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingeengt und die salzsaure Base als Goldsalz gefällt.

Das Goldsalz krystallisierte bald in kleinen, dreieckigen Blättchen aus. Der Schmelzpunkt lag nach dem Umkrystallisieren bei 214°.

Zur Analyse wurden 0,5856 g lufttrockenes Goldsalz im Schwefelsäureexsikkator getrocknet. Die Abnahme betrug 0,0210 g = 3,5% der angewandten Substanz. Nach mehrstündigem Trocknen bei 100° war keine weitere Abnahme festzustellen.

0,5646 g exsikkatortrockene Substanz wurden in Wasser gelöst, die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Der erhaltene Niederschlag wurde quantitativ auf einem aschefreien Filter gesammelt, bei 100° getrocknet und in einem konstanten Tiegel geglüht.

Es wurden 0,2157 g Gold gefunden = 38,2% der angewandten Menge des Goldsalzes.

Hieraus berechnete sich ein Körper von der Formel $C_8H_{15}NO_3$. ($C_8H_{15}NO_3.HAuCl_4$ = 38,4%.).

Entsprechend der gefundenen Wassermenge (3,5%) krystallisiert das Goldsalz dieses Hydroxyhydroscopolins mit 1 Mol. H_2O. ($C_8H_{15}NO_3.HAuCl_4 + H_2O$ = 3,4% H_2O.)

Eine zweite Goldsalzanalyse, bei der die Goldbestimmung durch Glühen des exsikkatortrockenen Goldsalzes ausgeführt wurde, ergab einen Goldgehalt von 38,59% Au.

(Angewandt: 0,2467 g; gefunden: 0,0952 g Au = 38,59%.)

Die vom Schwefelgold abfiltrierte Lösung, die die Base als salzsaures Salz enthielt, wurde auf ein kleines Volumen eingedampft. Zur Bestimmung des Drehungsvermögens wurde sie auf 25 ccm mit Wasser aufgefüllt.

An salzsaurem Salz berechneten sich nach dem gefundenen Goldwert im Filtrat 0,2260 g.

$$c = 0{,}9040,\ l = 2\ \text{dcm},\ \alpha_D = -15',\ [\alpha]_D = -14{,}0^0.$$

Nach dieser Bestimmung wurde die Lösung weiter eingedampft, es verblieb als Rückstand ein schwach gelbgefärbter Körper, der zum Teil ölig blieb, zurück.

Mit absolutem Alkohol, in dem er ziemlich leicht löslich war, aufgenommen, krystallisierte er nach fast völligem Verdunsten des Lösungsmittels in feinen Nädelchen aus.

Der Schmelzpunkt lag nach dem Umkrystallisieren höher als 285°, bis dahin zeigte der Körper nur eine geringe Verfärbung. Das salzsaure Salz erschien hygroskopisch.

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,2315 g exsikkatortrockene Substanz zu 25 ccm Wasser gelöst.

$$c = 0{,}9260,\ l = 2\ \text{dcm},\ \alpha = -15',\ [\alpha]_D = -13{,}5^0.$$

Weitere Mitteilungen über die freie Base müssen vorbehalten bleiben.

Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig auf Scopolaminhydrobromid.

5,0 g krystallisiertes Scopolaminhydrobromid wurden mit 25 ccm Bromwasserstoffeisessig im Bombenrohr sechs Stunden bei einer Temperatur von 120—130° erhitzt. Beim Oeffnen des Rohres war kein erhöhter Druck wahrnehmbar. Die Reaktionsflüssigkeit stellte eine hellgelbe, klare Lösung dar. Beim allmählichen Verdunsten der Lösung schieden sich nebeneinander zwei Körper ab, von denen der eine in langen Nadeln, der andere in kleinen Prismen krystallisierte. Getrennt wurden beide Körper von einander durch Ausschütteln der wässerigen Lösung mit Aether, in dem die nadelförmigen Krystalle löslich waren.

Nach dem Abdestillieren des Aethers und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Alkohol schmolzen die Nadeln bei 96—97°.

Bei diesem Körper handelte es sich um das saure Spaltungsprodukt des Scopolamins. Es war durch die Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig die β-Brom-α-Phenyl-propionsäure entstanden.

Der in Aether nicht lösliche Körper wurde in Wasser gelöst, wobei eine stärkere Erwärmung vermieden werden mußte, da sonst sofort eine starke Verfärbung der Lösung eintrat. Sie wurde im Exsikkator der Krystallisation überlassen. Nach längerem Stehen krystallisierte ein Körper in kleinen, durchsichtigen Krystallen aus, die sich an der Luft aber bald verfärbten. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag unscharf bei 206—208°.

Aus dem Schmelzpunkt war zu entnehmen, wie bereits im theoretischen Teil angeführt worden ist, daß es sich bei diesem Körper um das Bromwasserstoffadditionsprodukt des Scopolins, das Hydroscopolinbromid-bromhydrat, handelte.

Eine Aufklärung in dem Sinne, wie im theoretischen Teil erhofft wurde, hatte dieser Versuch somit nicht gebracht.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

68. Ueber die Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf tertiäre, zyklische Amine (Alkaloide).

Von J. Gadamer und Frieda Knoch.

(Eingegangen den 8. III. 1921.)

Zur Darstellung der Chloride der Phenolcarbonsäuren wurde von Emil Fischer[1]) Chlorkohlensäureester zum Schutze der Hydroxylgruppen mit gutem Erfolge angewandt. Werden die Phenolcarbonsäuren unter Kühlung mit Chlorkohlensäureester bei Gegenwart der entsprechenden Menge von wässerigem Alkali behandelt, so werden die Hydroxylgruppen durch Carbalkoxygruppen ersetzt und sind auf diese Weise der Wirkung des Chlorphosphors entzogen, so daß die Darstellung des Säurechlorids ermöglicht ist. Da die Carbalkoxyderivate der Säurechloride derselben Umsetzungen fähig sind wie die Säurechloride selbst, können sie in gleicher Weise für synthetische Zwecke benutzt werden. Die Reaktionsprodukte

[1]) Ber. d. chem. Ges. 41, 2877 (1908); 46, 3253 (1913).

können von den Carbalkoxygruppen leicht wieder befreit werden, da ihre Abspaltung durchaus keine Schwierigkeit macht, sondern schon bei der Einwirkung von überschüssiger kalter Natronlauge erfolgt.

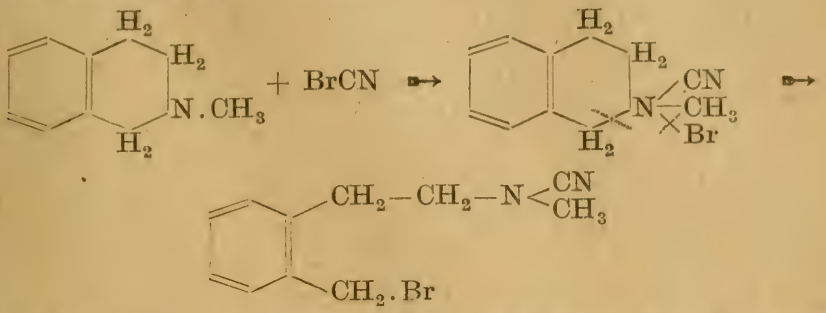
Eine ganz ähnliche Einwirkung des Chlorkohlensäureesters auf die Hydroxylgruppe der Alkaloide war schon bei der Bildung des Euchinins[1]) aus Chinin und chlorkohlensaurem Aethyl beobachtet worden.

Gelegentlich eines Versuches, die Hydroxylgruppe des Bulbocapnins, eines Corydalisalkaloids der Apomorphinreihe, in ähnlicher Weise durch Carbäthoxylierung zu schützen, wurde die Erfahrung gemacht, daß die Einwirkung des chlorkohlensauren Aethyls in diesem Falle ganz anders verlief. Bei dem Versuch, der bei Gegenwart von wässerigem Alkali ausgeführt wurde, ergab sich ein halogenfreier Körper, der nicht mehr zur Salzbildung befähigt war, also keine basischen Eigenschaften mehr besaß. Die chemische Indifferenz des Körpers konnte, da der Körper stickstoffhaltig war, nur dadurch hervorgerufen sein, daß das chlorkohlensaure Aethyl am Stickstoff angegriffen hatte und durch den Eintritt der elektronegativen Carbäthoxygruppe an den Stickstoff die basischen Eigenschaften des Körpers aufgehoben wurden. Eine derartige Einwirkung des Chlorkohlensäureesters ist bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Bei näherer Betrachtung jedoch bot die Reaktion nichts Ueberraschendes, da sie ein Analogon in der Einwirkung von Bromcyan auf tertiäre, cyklische Amine hat, wie sie von J. v. Braun eingehend untersucht wurde. Denn im Grunde genommen sind ja die beiden Reagentien: Bromcyan und chlorkohlensaures Aethyl, sehr ähnliche Körper, die also auch ähnliche Reaktionen auslösen können. Beide bestehen aus einem Halogenatom, das in jedem Fall mit einem elektronegativen Rest verbunden ist.

Bei der Einwirkung von Bromcyan auf tertiäre Amine bildet sich zunächst eine Additionsverbindung, die aber nicht isoliert werden kann, da ein fünfwertiges Stickstoffatom, das zwei elektronegative Gruppen trägt, nicht beständig ist. Es findet daher alsbald Lösung der Brom-Stickstoff- und einer der ursprünglichen Kohlenstoff-Stickstoffbindungen statt, und der Stickstoff geht wieder in den dreiwertigen Zustand über. Je nach der Haftfestigkeit der acyklischen oder cyklischen Reste am Stickstoff geht dabei eine Entalkylierung oder eine Aufsprengung des Ringes vor sich. Ist das Alkyl nur locker mit dem Stickstoff verknüpft, so wird es bei der Reaktion abgespalten und vereinigt sich mit der freien Valenz des Broms zu Bromalkyl. Das Reaktionsprodukt, die Cyannor-verbindung, nach der von J. v. Braun[2]) eingeführten Nomenklatur (Nor-verbindung = am Stickstoff entalkylierte Verbindung), unterscheidet sich von dem Ausgangsmaterial nur dadurch, daß die Cyangruppe die Stelle des Alkyls eingenommen hat. Wenn das Stickstoffatom dagegen nicht so fest in dem Ringsystem verankert

[1]) Centralbl. 1897, I., 182.
[2]) Ber. d. chem. Ges. 47, 2312 (1914).

ist, findet eine tiefergehende Veränderung des Moleküls statt. Die Brom-Stickstoffbindung und eine der zyklischen Kohlenstoff-Stickstoffbindungen wird gelöst unter gleichzeitiger Wanderung des Broms an die freie Kohlenstoffvalenz. So kann z. B. die Einwirkung von Bromcyan auf ein Tetrahydroisochinolinderivat durch folgende Formeln wiedergegeben werden:



Es findet also Sprengung des stickstoffhaltigen Ringes statt, und das Reaktionsprodukt ist ein gebromtes Cyanamid. In diesen gebromten Cyanamiden ist das Brom leicht austauschbar, es ist aller Umsetzungen fähig, die allgemein bei Bromalkylen eintreten können, während die Cyangruppe äußerst fest am Stickstoff haftet und sich nur sehr schwer verseifen läßt.

In der Bromcyan-Reaktion hat man ein Mittel an der Hand, die Festigkeitsverhältnisse der verschiedenen Ringsysteme zu studieren, da bei gleichartig am Stickstoff alkylierten zyklischen Aminen die quantitative Ausbeute an Aufspaltungsprodukt ein Maß für die Festigkeitsverhältnisse der verschiedenen Ringsysteme gegenüber der Einwirkung von Bromcyan darstellt. Nach eingehenden Versuchen in dieser Richtung konnte J. v. Braun[1]) folgende Reihenfolge für die zunehmende Festigkeit der verschiedenen Ringsysteme gegenüber Bromcyan aufstellen:

Dihydroisoindol Tetrahydroisochinolin	Pyrrolidin	Piperidin	Tetrahydrochinolin.

Die Reihe beginnt mit dem sehr leicht aufzuspaltenden Dihydroisoindol- und Tetrahydroisochinolinring und endet mit dem Tetrahydrochinolinring, der seiner Aufspaltung einen ziemlichen Widerstand entgegensetzt.

Eine der Brom-Cyan-Aufspaltung ganz ähnliche Reaktion mußte bei der Einwirkung des chlorkohlensauren Aethyls auf das Bulbocapnin vor sich gegangen sein. Auch hier fand zunächst Addition von chlorkohlensaurem Aethyl an das Stickstoffatom, alsdann Loslösung der Chlor-Stickstoff- und einer der zyklischen Kohlenstoff-Stickstoffbindungen statt unter gleichzeitiger Wanderung des Chlors an die freie Kohlenstoffvalenz und Uebergang des Stickstoffs in den dreiwertigen Zustand. Da das Reaktionsprodukt jedoch ein indifferenter, halogenfreier Körper war, so mußte die Reaktion noch einen Schritt weiter gegangen sein und unter dem Einfluß des wässerigen Alkalis eine Abspaltung von Chlor-

[1]) Ber. d. chem. Ges. 49, 2629 (1916).

wasserstoff und Bildung eines ungesättigten Körpers stattgefunden haben. Da die meisten der von J. v. Braun untersuchten Ringsysteme in den Alkaloiden weit verbreitet sind, war es von Interesse, ihre Widerstandsfähigkeit auch gegenüber der Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl zu studieren, um so mehr, als das Arbeiten mit chlorkohlensaurem Aethyl bedeutend angenehmer ist als das mit dem giftigen Bromcyan, das sich beim Stehen leicht polymerisiert und daher bei der Reaktion auch die Bildung von Polymerisationsprodukten veranlaßt. Die Versuche wurden nach Schotten-Baumann bei Gegenwart von Aether oder Chloroform ausgeführt. Eine Trennung von basischem und indifferentem Körper wurde durch Ausschütteln der Aether- bzw. Chloroform-Lösung mit angesäuertem Wasser erzielt, wobei der basische Körper in Form eines Salzes von dem Wasser aufgenommen wird. Durch die optische Untersuchung der Aether- oder Chloroform-Lösung, die nun lediglich noch den indifferenten Körper enthält, konnte in einigen Fällen die Bildung unbeständiger Zwischenprodukte beobachtet werden, die für die Erkenntnis des Reaktionsverlaufs von besonderem Interesse sind.

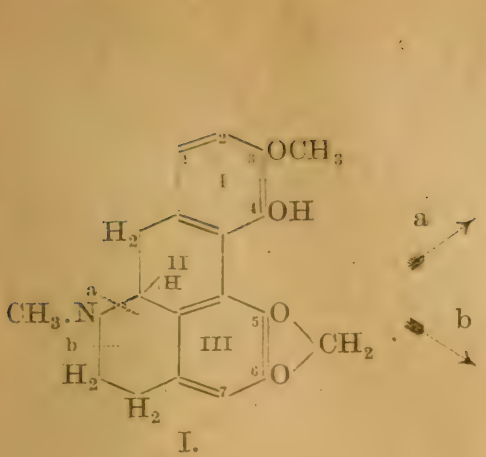
Bei den Versuchen konnte festgestellt werden, daß der Piperidin- und Pyrrolidinring gegen chlorkohlensaures Aethyl durchaus beständig sind. Da nun der Tetrahydrochinolinring gegen Bromcyan widerstandsfähiger ist als der Piperidin- und Pyrrolidinring, durfte von einer Untersuchung seiner Beständigkeit gegen chlorkohlensaures Aethyl abgesehen werden.

Bei der Untersuchung des Tetrahydroisochinolinringes wurden dagegen in bezug auf die Aufspaltung recht gute Resultate erzielt, wie bei den echten hydrierten Isochinolinderivaten: Bulbocapnin, Corydin und Laudanosin festgestellt werden konnte.

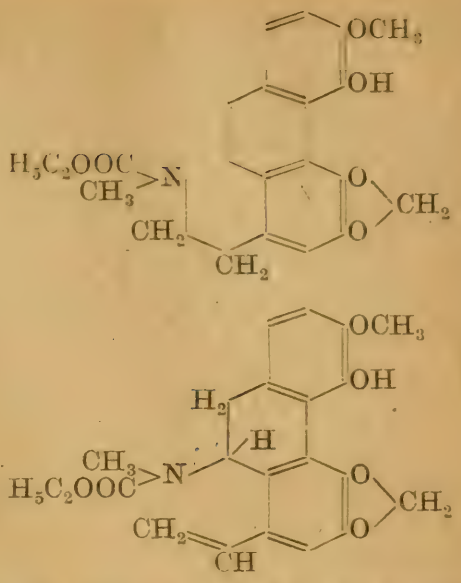
Dem Bulbocapnin kommt nach den Untersuchungen von J. Gadamer und F. Kuntze[1]) die Formel I zu. Das Bulbocapnin enthält in seinem Molekül eine phenolische Hydroxylgruppe, die den eigentlichen Angriffspunkt für das chlorkohlensaure Aethyl bilden sollte. Bei dem Versuch ergibt sich jedoch das überraschende Resultat, daß die phenolische Hydroxylgruppe zum größten Teil intakt bleibt und das chlorkohlensaure Aethyl lediglich am Stickstoff angreift. Es entsteht nämlich sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 0° in fast quantitativer Ausbeute eine Monocarbäthoxyverbindung, die nur mit ganz geringen Mengen einer Dicarbäthoxyverbindung verunreinigt ist. Die chemische Indifferenz der beiden halogenfreien Verbindungen muß unbedingt zu dem Schluß führen, daß in jedem Fall die Reaktion am Stickstoff eingesetzt hat, so daß also die Monocarbäthoxyverbindung noch die freie Hydroxylgruppe des Ausgangsmaterials besitzen muß. Die Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes, die bei der Reaktion stattgefunden haben muß, kann beim Bulbocapnin nach zwei Richtungen erfolgen, wie dies beim Hofmann'schen Abbau auch wirklich der Fall ist[2]).

---

[1]) Arch. d. Pharm. 249, 598 (1911).
[2]) Arch. d. Pharm. 253, 266 (1915).



I.



Sie verläuft jedoch ausschließlich nach a, da das Reaktionsprodukt optisch inaktiv ist, während bei einer Aufspaltung nach b das asymmetrische Kohlenstoffatom C_9 des Phenanthrenkerns, das die optische Aktivität des Bulbocapnins bedingt, erhalten bleiben würde. Bei dem Versuch war die Chloroformlösung sofort optisch inaktiv, so daß also ein aktives chlorhaltiges Zwischenprodukt, wie dies z. B. bei dem Versuch mit l-Laudanosin zu beschreiben sein wird, überhaupt nicht beobachtet werden konnte. Die leichte Abspaltung des Chlorwasserstoffs erklärt sich durch den Uebergang des partiell hydrierten Kerns II des Bulbocapnins in einen Benzolkern.

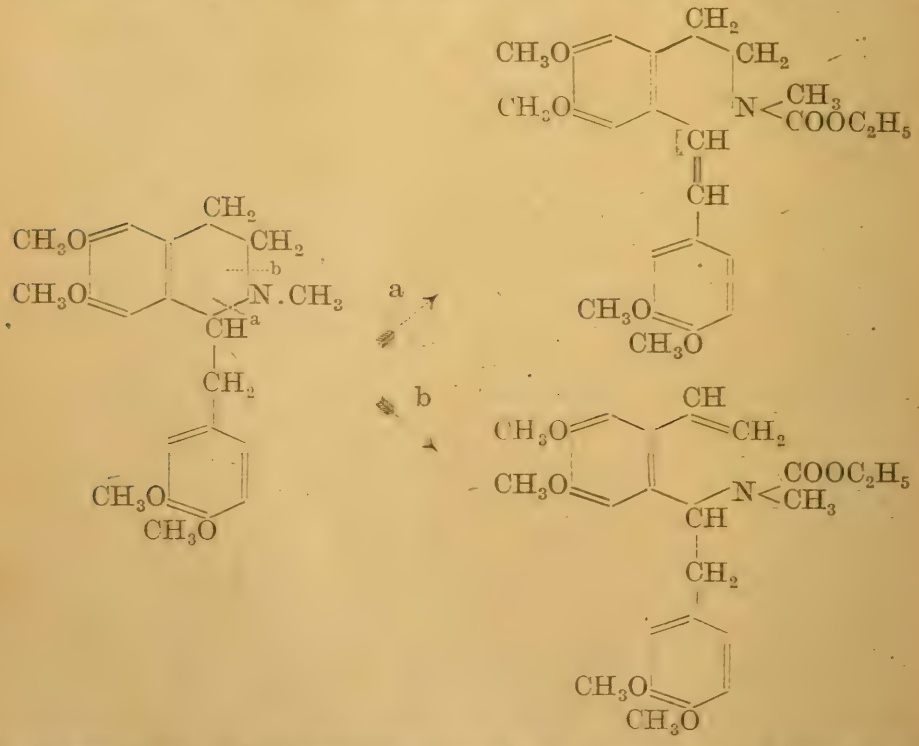
Um einen eindeutigen Beweis für den Angriffspunkt des chlorkohlensauren Aethyls zu erhalten, wurde ein Versuch mit Bulbocapninmethyläther angesetzt, bei dem die phenolische Hydroxylgruppe des Bulbocapnins als solche nicht mehr besteht und der stickstoffhaltige Ring die einzige Stelle ist, wo die Reaktion einsetzen kann. Auch dieser Körper wurde bei dem Versuch quantitativ ebenso leicht in einen chemisch indifferenten, inaktiven Körper übergeführt wie das Bulbocapnin selbst.

Ueberraschend bei dem Versuch mit Bulbocapnin ist die große Widerstandsfähigkeit der Hydroxylgruppe gegen das chlorkohlensaure Aethyl. Eine intermediäre Bildung einer Dicarbäthoxyverbindung ist nicht anzunehmen, da dann zum mindesten bei 0° sicher keine quantitative Verseifung stattfinden würde. Ein anderer Grund für die Widerstandsfähigkeit der Hydroxylgruppe kann in einer sterischen Hinderung zu suchen sein, da schon die Methylierung des Bulbocapnins mit Schwierigkeiten verknüpft ist. Zur Entscheidung wurde ein Versuch angesetzt mit Corydin, ein dem Bulbocapnin sehr nahestehendes Alkaloid, das sich nach den Untersuchungen von J. Gadamer[1]) von dem Bulbocapnin nur da-

[1]) Arch. d. Pharm. 249, 669 (1911).

durch unterscheidet, daß der Benzolkern III in 5, 6 Stellung zwei Methoxylgruppen enthält und in dem Benzolkern I die Hydroxylgruppe an dem Kohlenstoffatom 3 und die Methoxylgruppe an dem Kohlenstoffatom 4 haftet. Die Hydroxylgruppe steht also bedeutend freier als im Bulbocapnin. Das Reaktionsprodukt war jedoch ebenfalls ein chemisch indifferentes, optisch inaktives Monocarbäthoxycorydin; die Hydroxylgruppe war also auch hier intakt geblieben.

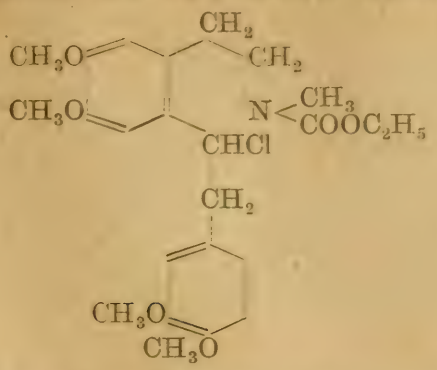
Während bei den bis jetzt untersuchten Alkaloiden sofort das endgültige Reaktionsprodukt gewonnen wurde, konnte bei einem Versuch mit Laudanosin ein interessantes Zwischenprodukt beobachtet werden, das einen Einblick in den Reaktionsverlauf gewährt. Ein Versuch mit racemischem Laudanosin ergab zunächst das Resultat, daß die Aufspaltung quantitativ erfolgt, ohne jedoch eine Entscheidung über den Ort der Aufspaltung zu geben. Zu diesem Zweck wurde ein Versuch mit l-Laudanosin angesetzt, das in äußerst mühsamer Weise und in sehr schlechter Ausbeute nach den Angaben von Pictet[1]) aus racemischem Laudanosin über das chinasaure Salz erhalten wurde. Die Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes ist wieder nach zwei Richtungen möglich.



Die Aufspaltung erfolgt eindeutig nach a, da das endgültige Reaktionsprodukt optisch inaktiv ist. Die zunächst zu beobachtende Rechtsdrehung der ätherischen Lösung zeigt lediglich die Anwesenheit des chlorhaltigen Zwischenproduktes an, bei dem das asymme-

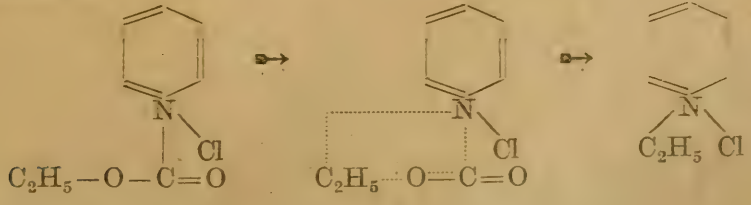
[1]) Ber. d. chem. Ges. 33, 2346 (1900).

trische Kohlenstoffatom des Laudanosins erhalten geblieben ist.



Die Abspaltung von Chlorwasserstoff erfolgt in diesem Fall nicht mit derselben Leichtigkeit wie beim Bulbocapnin und Corydin, da sie beim Laudanosin nicht durch Bildung eines neuen Benzolkernes begünstigt wird. Beim Stehen der ätherischen Lösung geht jedoch die Abspaltung schon bei Zimmertemperatur vor sich, so daß das chlorhaltige Zwischenprodukt nicht isoliert werden kann.

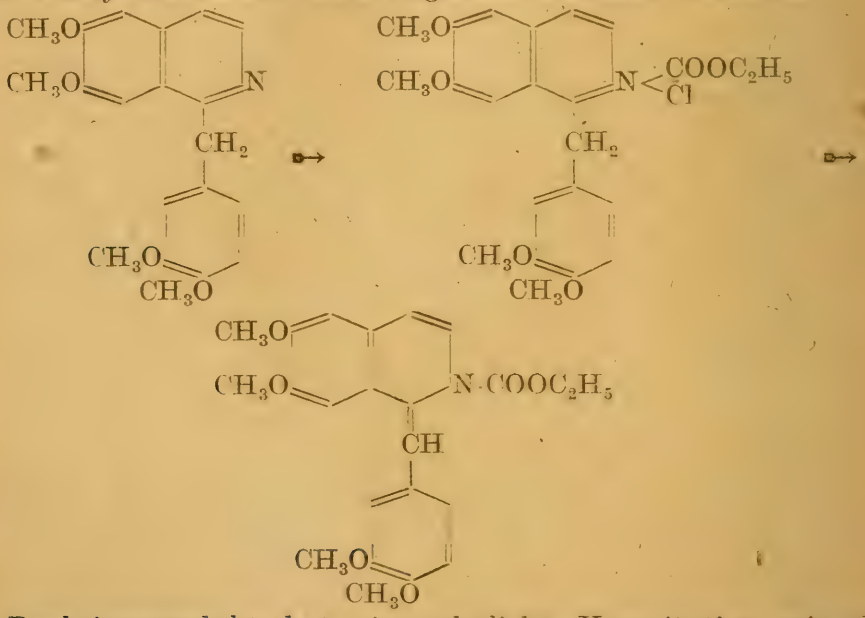
Wegen der nahen Beziehungen zwischen Papaverin und Laudanosin, das Laudanosin ist nichts anderes als N-Methyl-tetrahydro-papaverin, war es nun von Interesse festzustellen, wie sich Papaverin bei der Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl verhalten würde. Da das Papaverin in seinem Molekül einen Pyridinring enthält, wurde zunächst das Pyridin selbst untersucht. Die Einwirkung von Bromcyan auf Pyridin war von König[1]) gelegentlich einer Arbeit über Farbstoffe studiert worden. Eine Aufspaltung findet nicht statt, sondern lediglich eine Anlagerung des Bromcyans an den Stickstoff unter Bildung einer äußerst unbeständigen Additionsverbindung. Es konnte festgestellt werden, daß aus Pyridin und chlorkohlensaurem Aethyl eine ganz analoge Additionsverbindung entsteht, die aber sehr bald unter Bildung von salzsaurem Pyridin zerfällt. Nach Abschluß dieser Versuche veröffentlichte Thomas Hopkins[2]) eine Untersuchung über die Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf Pyridin und Chinolin. Es wird hier angegeben, daß die zunächst entstehende Additionsverbindung des Pyridins bei Abwesenheit von Wasser in Pyridin, Pyridinhydrochlorid und Kohlendioxyd zerfällt. Dem ist noch hinzuzufügen, daß das salzsaure Pyridin geringe Mengen von Aethylpyridinchlorid enthält, dessen Entstehung auch durchaus verständlich ist.



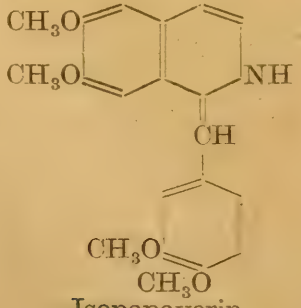
[1]) Journal f. pr. Chemie 69, 105; 70, 19.
[2]) Centralbl. 1920, III., 141.

Findet nämlich die Abspaltung der Aethylgruppe vom Sauerstoff schneller statt als die Abspaltung des Chlors vom Stickstoff, so wandert nach Loslösung der azyklischen Kohlenstoff-Stickstoffbindung das Aethyl an den Stickstoff unter Bildung von Aethylpyridinchlorid.

Nach diesen Erfahrungen beim Pyridin war eine Einwirkung des chlorkohlensauren Aethyls auf Papaverin kaum zu erwarten. In der Tat wurde auch die größte Menge des angewandten Papaverins als solches wiedergewonnen und nur in ganz geringer Ausbeute ein indifferenter Körper erhalten, der durch seine rötlichgelbe Farbe ausgezeichnet war. Die Einwirkung des chlorkohlensauren Aethyls kann nur nach folgenden Formeln verlaufen:



Das Reaktionsprodukt hat eine ähnliche Konstitution wie die Isopapaverine, die man sich von dem hypothetischen Isopapaverin abgeleitet denken kann und die von Decker und Clauser[1]) beschrieben wurden.



Isopapaverin

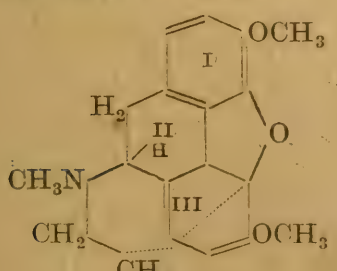
Die gelbe Farbe der Isopapaverine steht in guter Uebereinstimmung mit der Formel, da das Isopapaverin als chinoide Form des Papaverins aufzufassen ist.

[1]) Ber. d. chem. Ges. 37, 520 (1904).

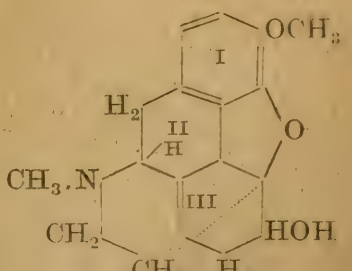
Aus allen diesen Versuchen läßt sich der Schluß ziehen, daß das chlorkohlensaure Aethyl in seiner Wirkung auf tertiäre, zyklische Amine dem Bromcyan nahesteht, sein Wirkungskreis aber lange nicht so ausgedehnt wie der des letzteren ist. Während der Tetrahydroisochinolinring gegen chlorkohlensaures Aethyl sehr wenig widerstandsfähig ist, werden die anderen angeführten Ringsysteme von dem Reagens so gut wie gar nicht angegriffen. Das chlorkohlensaure Aethyl kann also als Gruppenreagens auf Tetrahydroisochinolinderivate bezeichnet werden und kann vielleicht als solches in der Alkaloidchemie einige Dienste bei der Konstitutionsaufklärung leisten.

Bei der großen Leichtigkeit, mit der die Aufspaltung bei den Tetrahydroisochinolinderivaten erfolgt, war es verlockend, durch Abspaltung der Carbäthoxygruppe zu weiteren Abbauprodukten zu gelangen und auf diese Weise einen Abbau bei 0^0 einzuleiten. Leider gelang die Abspaltung der Carbäthoxygruppe nicht. Sie wurde sowohl beim Carbäthoxybulbocapnin als auch beim Carbäthoxycorydin auf alle mögliche Weise versucht, ohne daß es jemals gelungen wäre, einen faßbaren Körper zu erhalten, der wieder basische Eigenschaften besitzt. Bei Anwendung eines milden Verseifungsmittels wurde das Ausgangsmaterial wiedergewonnen, während bei einem stärkeren Eingriff die Methoxyl- und Dioxymethylengruppen abgespalten wurden und äußerst unbeständige Körper entstanden. Auch die Versuche zur Darstellung des entsprechenden Harnstoffs ebenso wie die Hydraminspaltung führten zu keinem Resultat. Die Haftfestigkeit der Carbäthoxygruppe in bezug auf Stickstoff ist also wie bei der Cyangruppe außerordentlich groß.

Es war nun von Interesse, die Wirkung des neuen Reagens auf einige Alkaloide kennen zu lernen, die den hydrierten Isochinolinderivaten nahestehen, wie z. B. die Morphiumalkaloide, oder auf solche Alkaloide, deren Konstitution zur Zeit der Versuche noch nicht ganz aufgeklärt war, wie dies z. B. für das Chelidonin zutrifft. Bei seinen Arbeiten über Morphiumalkaloide konnte J. v. Braun[1]) feststellen, daß der stickstoffhaltige Ring des Morphins und Codeins alle bisher untersuchten Ringsysteme an Festigkeit gegenüber Bromcyan übertrifft, während das Thebain sehr leicht aufgespalten wird. Dieses verschiedenartige Verhalten der drei Alkaloide kann durch die bisher angenommenen Formeln nicht erklärt werden.

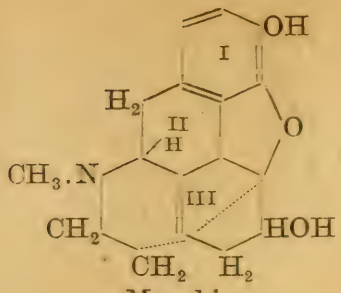


Thebain



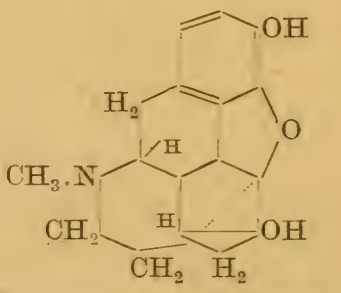
Codein

[1]) Ber. d. chem. Ges. 47, 2312 (1914); 49, 750, 977 (1916).



Morphin

Nach diesen Formeln enthalten alle drei Basen in β, γ-Stellung zum Stickstoffatom eine Doppelbindung. Nach den Untersuchungen von J. v. Braun[1]) wird die Haltfestigkeit eines Ringsystems gegenüber Bromcyan durch eine Doppelbindung in dieser Stellung ganz bedeutend herabgesetzt. Nach den obigen Formeln müßten also sowohl Thebain als auch Morphin und Codein der Aufspaltung durch Bromcyan nur einen geringen Widerstand entgegensetzen. Bei dem Thebain ist dies auch wirklich der Fall, während Morphin und Codein äußerst widerstandsfähig sind. Deshalb nimmt J. v. Braun für diese beiden letztgenannten Alkaloide in dem Ring III überhaupt keine Doppelbindung, sondern vielmehr eine Brückenbindung an, die wahrscheinlich die Kohlenstoffatome 6 und 8 verbindet, so daß also dem Morphin nach J. v. Braun[2]) folgende Formel zukommt:



Gegenüber chlorkohlensaurem Aethyl zeigen die drei Alkaloide ein ganz analoges Verhalten wie gegenüber Bromcyan. Während sich beim Morphin und Codein nur eine geringe Aufsprengung feststellen ließ (5—10%), erfolgte sie beim Thebain quantitativ. Beim Morphin und Codein trat im wesentlichen nur Veresterung der freien Hydroxylgruppen ein. Aus dem Morphin konnte nur eine Monocarbäthoxyverbindung erhalten werden, in der die phenolische Hydroxylgruppe des Morphins verestert ist. Eine Esterifizierung der alkoholischen Hydroxylgruppe gelang nicht, im Gegensatz zum Codein, aus dem eine Carbäthoxyverbindung in einer Ausbeute von ungefähr 20% erhalten werden konnte.

Außerdem wurde noch ein kleiner Versuch mit Heroin angesetzt. Die Ausbeute an indifferentem Körper betrug 10%. Der basische Körper war kein reines Heroin, wie man eigentlich

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. 47, 3023 (1914).
[2]) Ber. d. chem. Ges. 47, 2312 (1914).

erwarten sollte; auch stimmte sein Schmelzpunkt nicht mit dem des Monoacetylmorphins überein, das vielleicht durch Verseifung hätte entstanden sein können. Wegen der Kostbarkeit des Ausgangsmaterials konnte die Reaktion jedoch nicht weiter verfolgt werden.

Recht schöne Erfolge wurden bei der Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf das Chelidonin und seine Derivate erzielt. Das Chelidonin enthält in seinem Molekül zwei Dioxymethylengruppen und eine alkoholische Hydroxylgruppe; es besitzt eine Rechtsdrehung von $[\alpha]_D = +115{,}4^0$. Seine Konstitution ist noch nicht vollkommen aufgeklärt, nach den Untersuchungen von J. Gadamer[1]) steht das Chelidonin jedoch den Alkaloiden der Bulbocapningruppe nahe, so daß also eine Einwirkung des chlorkohlensauren Aethyls zu erwarten war. Bei der Reaktion wurde in der Tat in einer Ausbeute von ungefähr 70% der Theorie ein indifferenter Körper erhalten, der optisch inaktiv war. Die Analyse ergab, daß bei der Reaktion außer dem Eintritt einer Carbäthoxygruppe noch Abspaltung von einem Molekül Wasser stattgefunden hatte. Die Verhältnisse liegen hierbei genau wie bei dem durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid erhaltenen N-Acetyl-anhydrochelidonin.

Es war nun von Interesse, bei einem zweiten Versuche nicht von dem Chelidonin selbst auszugehen, sondern ein Derivat desselben als Ausgangsmaterial zu wählen, bei dem die Hydroxylgruppe geschützt ist und also keine Wasserabspaltung eintreten kann. Versuche, die mit O-Benzoyl- und O-Acetylchelidonin angesetzt wurden, ergaben das überraschende Resultat, daß auch bei diesen Ausgangsmaterialien derselbe indifferente, optisch inaktive Körper resultiert, der bei dem Versuch mit Chelidonin entstanden war. Es hatte also bei der Reaktion eine Abspaltung des Benzoyl- bzw. Acetylrestes stattgefunden. Daß intermediär in beiden Fällen ein Körper vorlag, bei dem lediglich eine Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes eingetreten war, ließ sich aber aus dem optischen Verhalten des in Chloroform gelösten Reaktionsproduktes erkennen. Die Chloroformlösung wies in beiden Fällen zunächst eine Linksdrehung auf im Gegensatz zu den Ausgangsmaterialien, die beide rechtsdrehend sind. Nach mehrstündigem Stehen war die Lösung optisch inaktiv, und es schied sich in beiden Fällen der schon oben erwähnte Körper aus.

Aus diesen Tatsachen folgt, daß bei der Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes sowohl aus O-Acetyl- als auch aus O-Benzoylchelidonin Körper entstehen, die ein entgegengesetztes optisches Drehungsvermögen besitzen wie die Ausgangsmaterialien. Diese Körper sind aber so unbeständig, daß sie schon bei Zimmertemperatur freiwillig unter Abspaltung der sauren Reste in dasselbe Carbäthoxyanhydro-chelidonin übergehen und dabei ihre optische Aktivität ganz einbüßen. Die außerordentliche Leichtigkeit, mit der dieser Uebergang erfolgt, legt den Gedanken nahe, daß bei der Abspaltung der sauren Reste bzw. der Wasserabspaltung Gelegenheit zur Bildung

[1]) Arch. d. Pharm. 257, 298 (1919).

eines neuen Benzolringes gegeben ist. Diese Annahme erhält eine Bestätigung noch dadurch, daß das Carbäthoxy-anhydro-chelidonin ein vollkommen gesättigter Körper ist, während doch bei der Reaktion mit chlorkohlensaurem Aethyl durch Abspaltung von Chlorwasserstoff und Abspaltung von Wasser zwei Doppelbindungen entstehen sollten. Die Beständigkeit des Körpers gegen Permanganat kann durch die Annahme erklärt werden, daß bei diesen Abspaltungen gesättigte zyklische Systeme entstehen.

Der große Vorteil der Reaktion mit chlorkohlensaurem Aethyl, der darin liegt, daß die Reaktion bei gewöhnlicher Temperatur vor sich geht und also einen äußerst milden Eingriff in das Molekül bedeutet, läßt sich besonders gut bei diesen letzten Versuchen erkennen. Die Entstehung der unbeständigen Zwischenprodukte bei dem Versuch mit O-Benzoyl- und O-Acetylchelidonin wäre bei einem Versuch, der eine höhere Temperatur erforderte, nicht in Erscheinung getreten. Bei Zimmertemperatur jedoch konnte die Reaktion in ihrem stufenweisen Verlauf verfolgt werden.

Allgemeine Vorschrift.

Bei den Versuchen wird das Ausgangsmaterial in Aether oder Chloroform gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl bei Gegenwart von wässerigem Alkali geschüttelt. Auf 1 Mol Substanz werden im ganzen 4 Mol chlorkohlensaures Aethyl und 7 Mol Kalilauge gerechnet. Zunächst wird jedoch nur mit 2 Mol chlorkohlensaurem Aethyl und 3 Mol Kalilauge geschüttelt, und erst nachdem der stechende Geruch des chlorkohlensauren Aethyls verschwunden ist, wird die übrige Menge hinzugegeben und nochmals solange geschüttelt, bis die Aether- bzw. Chloroform-Lösung beim Stehen klar bleibt, also keine Ausscheidung von salzsaurem Salz mehr stattfindet. In den meisten Fällen konnte die Lösung nach zwei Stunden weiterverarbeitet werden. Zur Trennung von basischem und nichtbasischem Anteil wird die Aether- bzw. Chloroform-Lösung mit angesäuertem Wasser ausgeschüttelt. Hierbei wird der basische Körper in Form eines Salzes vom Wasser aufgenommen, so daß jetzt in der Aether- bzw. Chloroform-Lösung lediglich noch der indifferente Körper enthalten ist. Durch Schütteln mit Sodalösung wird der Aether oder das Chloroform wieder entsäuert und nach dem Verdampfen der indifferente Körper gewonnen. — Der basische Körper wird durch Alkalisieren der sauren Lösung und erneutes Ausäthern erhalten.

N-Phenylpiperidin: $C_5H_{10}N.C_6H_5$.

Das N-Phenylpiperidin wurde nach den Angaben von J. v. Braun[1]) durch Kondensation von 1,5 Dibrompentan und Anilin gewonnen. Das 1,5 Dibrompentan war durch Einwirkung von Phosphorpentabromid auf Benzoylpiperidin erhalten worden. Das N-Phenylpiperidin ist ein farbloses Oel, das bei 15 mm Druck bei 126,5° siedet. Beim Stehen an der Luft ist es nicht beständig,

[1]) Ber. d. chem. Ges. 37, 3210 (1904).

sondern es findet Zersetzung unter Verfärbung statt. Zur Identifizierung wurde ein Teil des Präparates in das von Lellmann[1]) beschriebene Platinsalz übergeführt. Bei 190° findet Zersetzung statt.

0,2036 g Substanz ergaben: 0,0098 g H_2O; 0,0520 g Pt.

Gefunden: 4,8% H_2O; 25,5% Pt.
Berechnet für $(C_5H_{10}N.C_6H_5)_2H_2PtCl_6.2\,H_2O$: 4,7% H_2O; 25,4% Pt.

Es wurden 4,2 g Phenylpiperidin in ätherischer Lösung verarbeitet. Die Ausbeute an basischem Körper betrug 3,8 g unverändertes N-Phenylpiperidin, Siedepunkt 126,5° bei 15 mm Druck. An indifferentem Körper wurden 0,08 g eines verharzten Oeles gewonnen, das allerdings keine basischen Eigenschaften mehr besitzt, aber auch durch Zersetzung des N-Phenylpiperidins entstanden sein kann. Der Versuch wurde nochmals in der Weise wiederholt, daß das N-Phenylpiperidin mit dem chlorkohlensauren Aethyl zusammen auf dem Wasserbade erwärmt wurde; aber auch hierbei fand keine Einwirkung statt.

Tropin: $C_8H_{15}NO$.

2,3 g Tropin wurden in ätherischer Lösung verarbeitet. Ein chemisch indifferenter Körper konnte nicht festgestellt werden; der basische Körper erwies sich als unverändertes Tropin, Schmelzpunkt 52—53°.

Bulbocapnin: $C_{19}H_{19}NO_4$.

Versuch bei Zimmertemperatur.

10 g Bulbocapnin wurden in Kalilauge gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl geschüttelt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde mit Chloroform aufgenommen, das Chloroform zum größten Teil abgedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol versetzt. Aus dem Alkohol schieden sich 11,1 g eines krystallinischen Körpers ab, der nach Umkrystallisieren aus Benzol den Schmelzpunkt 152—153° hatte. Aus der Mutterlauge wurden noch 0,9 g einer zweiten Krystallisation vom Schmelzpunkt 133—135° erhalten. Es waren also zwei verschiedene Körper entstanden, die sich später als Monocarbäthoxybulbocapnin, Schmelzpunkt 152 bis 153° und Dicarbäthoxybulbocapnin (nicht ganz rein), Schmelzpunkt 137—138° identifizieren ließen.

Das Monocarbäthoxybulbocapnin krystallisiert in feinen weißen Nadeln, die in kaltem Alkohol schwer löslich sind, leicht löslich dagegen in Chloroform und warmen Benzol. Durch Kochen mit Alkohol wird ebenfalls Lösung erzielt. Der Körper zeigt in allen seinen Lösungen eine eigentümliche tiefblaue Fluoreszenz. Er ist optisch inaktiv und nicht mehr zur Salzbildung befähigt.

0,1521 g Substanz gaben: 0,0787 g H_2O; 0,3720 g CO_2.
0,1643 g Substanz lieferten 5,1 ccm N bei 17° und 746 mm Druck.

Gefunden: 5,8% H; 66,7% C; 3,6% N.
Berechnet für $C_{19}H_{18}NO_4.CO_2C_2H_5$: 5,8% H; 66,5% C; 3,5% N.

[1]) Ber. d. chem. Ges. 21, 2279 (1888).

Es lag also eine Monocarbäthoxyverbindung vor. Die freie phenolische Hydroxylgruppe wurde dadurch nachgewiesen, daß in einer konzentrierten alkoholischen Lösung, die mit etwas Lauge versetzt ist, beim Verdünnen mit Wasser der Körper infolge des Alkalis in Lösung gehalten wird.

Die zweite Krystallisation war jedoch in alkoholischer Lauge nicht mehr löslich. Es mußte also hier ein Nichtphenolkörper, wenn auch in unreinem Zustand, vorliegen. Da der Körper ebenfalls optisch inaktiv ist und keine basischen Eigenschaften mehr besitzt, konnte es sich nur um eine Dicarbäthoxyverbindung handeln. Durch Ausziehen mit kaltem Benzol, worin die Dicarbäthoxyverbindung ziemlich leicht löslich ist, während der Phenolkörper erst beim Erwärmen in Lösung geht, konnte die erstere annähernd rein erhalten werden. Schmelzpunkt 137—138°.

0,1697 g Substanz gaben: 0,0855 g H_2O; 0,4001 g CO_2.

Gefunden: 5,6% H; 64,3% C.

Berechnet für $C_{19}H_{17}NO_4(CO_2C_2H_5)_2$: 5,8% H; 63,9% C.

Versuch bei 0°.

Der Versuch wurde wie oben ausgeführt, nur mit dem Unterschied, daß durch Zugabe von Eisstückchen in die Lösung die Temperatur während der ganzen Versuchsdauer auf 0° gehalten wurde. Das Ergebnis war genau das gleiche wie bei dem ersten Versuch: eine fast quantitative Ausbeute an Monocarbäthoxybulbocapnin, verunreinigt mit geringen Mengen der Dicarbäthoxyverbindung.

Versuche zur Abspaltung der Carbäthoxygruppe.

Beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure entsteht ein grüner schmieriger Körper, der sich in Salpetersäure teilweise mit roter Farbe löst. Der Körper konnte nicht weiter verarbeitet werden.

Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Rohr auf 120° resultiert derselbe schmierige Körper wie beim ersten Versuch. Wahrscheinlich wird unter dem Einfluß der konzentrierten Salzsäure aus der Dioxymethylengruppe Formaldehyd abgespalten, der nun seinerseits kondensierend wirkt.

Um diesen Uebelstand zu vermeiden, wurde nun versucht, die Verseifung durch Alkali zu erzielen. Da bei einem Vorversuch, Kochen mit alkoholischer Kalilauge am Rückflußkühler, eine starke Verfärbung eingetreten war, die wahrscheinlich durch Oxydationsprodukte verursacht wurde, wurde jetzt die Verseifung in einer vollkommenen Wasserstoffatmosphäre ausgeführt. Jedoch wirkte ein längeres Kochen mit Barytwasser und auch mit konzentrierter Natronlauge auf den Körper überhaupt nicht ein. Die angewandte Menge Carbäthoxybulbocapnin konnte unverändert wiedergewonnen werden.

Der Körper war auch vollkommen widerstandsfähig gegen eine Reduktion mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung.

Versuche zur Darstellung des entsprechenden Harnstoffs.

Sowohl beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak im Rohr als auch bei kurzem Schmelzen mit Harnstoff entstand ein roter schmieriger Körper, der nicht weiterverarbeitet werden konnte.

Ein Versuch der Hydraminspaltung führte ebenfalls nicht zum Ziel, da beim Erhitzen des Carbäthoxybulbocapnins mit absolutem Alkohol und metallischem Natrium kein faßbarer Körper erhalten werden konnte.

Bulbocapninmethyläther: $C_{20}H_{21}NO_4$.

Zur Darstellung des Bulbocapninmethyläthers wurde Nitrosomonomethylharnstoff benutzt, der durch Nitrosieren von Monomethylharnstoff erhalten wurde. Die Ausführung der Methylierung geschah in derselben Weise, wie sie von F. Kuntze[1]) für Nitrosomethylurethan angegeben wird. Jedoch betrug selbst bei einem starken Ueberschuß an Harnstoff (auf 1 Mol Bulbocapnin wurden zuletzt 4 Mol Harnstoff angewandt) die Ausbeute nicht mehr als 55% der Theorie, während der übrige Anteil des Bulbocapnins nicht methyliert wird, sondern unverändert wiedergewonnen werden konnte. Zur Reinigung wurde der Bulbocapninmethyläther in das Sulfat übergeführt und dieses zu weiteren Versuchen benutzt.

3,5 g des Sulfats wurden mit Lauge aufgeschlämmt und mit Aether überschichtet. Beim Durchschütteln mit chlorkohlensaurem Aethyl fand eine momentane Umsetzung statt. Das Reaktionsprodukt löste sich in dem Aether mit der gleichen blauen Fluoreszenz, die auch bei dem Versuch mit Bulbocapnin beobachtet wurde. Die ätherische Lösung war optisch inaktiv. Beim Verdunsten des Aethers schieden sich rötlich gefärbte Krystalle aus, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol trotz schwach rötlicher Farbe den konstanten Schmelzpunkt 95—96° besaßen. Carbäthoxybulbocapninmethyläther krystallisiert in derben Nadeln, die sich in besonders schöner Form beim langsamen Verdunsten aus einer Chloroformlösung abscheiden.

0,1530 g Substanz gaben: 0,0840 g H_2O; 0,3780 g CO_2.
0,1578 g Substanz gaben 5,15 ccm N bei 20° und 740 mm Druck.

Gefunden: 6,1% H; 67,4% C; 3,7% N.
Berechnet für $C_{20}H_{20}NO_4.CO_2C_2H_5$: 6,1% H; 67,1% C; 3,4% N.

Corydin: $C_{21}H_{23}NO_4$.

3,8 g Corydin wurden fein zerrieben in Aether aufgeschlämmt und mit Lauge und chlorkohlensaurem Aethyl durchgeschüttelt. Die Reaktion fand momentan unter ziemlicher Erwärmung statt. Das Reaktionsprodukt löste sich zunächst im Aether, aber bei längerem Schütteln begann es sich krystallinisch aus dem Aether abzuscheiden, weshalb noch etwas Chloroform hinzugegeben wurde. Die Ausbeute an Carbäthoxycorydin betrug 4 g. Der Körper ist optisch inaktiv und besitzt keine basischen Eigenschaften. Nach

[1]) Arch. d. Pharm. 249, 614 (1911).

Umkrystallisieren aus Alkohol war der Schmelzpunkt 117—118°. Das Carbäthoxycorydin ist unlöslich in Lauge und ist auch in verdünnt alkoholischer Lauge nicht ganz löslich. Da die Analysen jedoch für den Eintritt von nur einer Carbäthoxygruppe sprechen, muß es sich in diesem Fall um ein sehr schwer lösliches Alkalisalz handeln.

I. 0,1523 g Substanz gaben 0,0908 g H_2O; 0,3747 g CO_2.
II. 0,1645 g Substanz gaben 0,0926 g H_2O; 0,4044 g CO_2.
III. 0,1497 g Substanz gaben 0,0869 g H_2O; 0,3683 g CO_2.
IV. 0,2411 g Substanz, auf nassem Wege verbrannt, ergaben 0,5954 g CO_2 und brauchten zur Bindung des NH_3 5,6 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden:	I.	6,7% H;	67,1% C.
	II.	6,3% H;	67,1% C.
	III.	6,5% H;	67,1% C.
	IV.	—	67,4% C; 3,3% N.
Berechnet für $C_{21}H_{22}NO_4.CO_2C_2H_5$:		6,4% H;	67,7% C; 3,3% N.

Versuch zur Verseifung des Carbäthoxycorydins.

Da im Corydin die Dioxymethylengruppe des Bulbocapnins durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist, wurde gehofft, daß bei der Einwirkung von Säuren Nebenreaktionen ausbleiben würden, so daß vielleicht eine Abspaltung der Carbäthoxygruppe erzielt werden könnte. Der Erfolg entsprach dem nicht. Das Reaktionsprodukt besaß keine basischen Eigenschaften. Die starke Verfärbung (Grün) und die eintretende Verharzung bei Ueberführung in Lösung wies auf die Bildung eines Phenolkörpers hin, entstanden durch Verseifung der Methoxylgruppen.

Laudanosin: $C_{21}H_{27}NO_4$.

Darstellung und Spaltung des Laudanosins.

Das r-Laudanosin wurde nach den Angaben von Pictet[1]) aus Papaverin hergestellt. Die Spaltung in die optischen Antipoden wurde nach den Angaben von Pictet mittels des chinasauren Salzes versucht. Beim Zusammengeben der entsprechenden Mengen von Laudanosin und Chinasäure in alkoholischer Lösung krystallisierte beim Stehen ein Salz in weißen undurchsichtigen Wärzchen aus, dessen Schmelzpunkt 120° mit dem Schmelzpunkt, den Pictet für das chinasaure Salz des l-Laudanosins angibt, übereinstimmte. In diesem Körper lag aber das partiell-racemische Salz vor, da aus ihm r-Laudanosin, vom Schmelzpunkt 115° wiedergewonnen wurde. Die Krystallisation des chinasauren Salzes wurde sowohl in der Kälte als auch bei Zimmertemperatur versucht, aber immer mit dem gleichen Resultat. Pictet reinigt das chinasaure Salz des l-Laudanosins durch Umlösen aus gleichen Teilen Benzol und Chloroform. Möglicherweise findet die eigentliche Spaltung erst bei diesem Umkrystallisieren, also in der Hitze, statt. Wir fanden jedoch, daß

[1]) Ber. d. chem. Ges. 33, 2346 (1900).

beim Erwärmen des chinasauren Salzes mit Benzol und Chloroform hydrolytische Spaltung eintritt. Noch in der Wärme scheidet sich ein weißer krystallinischer Niederschlag ab, der zum größten Teil aus Chinasäure besteht, während die Lösung stark alkalisch reagiert. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich nur eine ganz geringe Menge von chinasaurem Salz aus, und die Hauptmenge des Laudanosins bleibt als freie Base in Lösung. Um diese hydrolytische Spaltung zu verhindern, wurde das chinasaure Salz über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht getrocknet und sowohl Chloroform als auch Benzol schnell mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeschüttelt und rektifiziert. Beim Lösen in heißem Benzol und Chloroform trat jedoch wieder Spaltung, wenn auch in geringerem Maße ein. Beim Erkalten schied sich etwas chinasaures Salz ab, aus dem durch Alkalisieren eine Base vom Schmelzpunkt 88—89° gewonnen wurde, die also aktives Laudanosin war. Aus 4,2 g Laudanosin wurden auf diese Weise 0,4 g l-Laudanosin gewonnen, während nach den Angaben von Pictet ein Drittel des angewandten Laudanosins als reines l-Laudanosin erhalten wird.

Optisches Verhalten:

0,1409 g zu 10 ccm in Alkohol gelöst, ergaben im $^1/_2$ dcm-Rohr: $\alpha = -39'$, also $[\alpha]_D = -92{,}2°$.

Die schlechte Ausbeute veranlaßte zu Versuchen mit α-Bromkampfer-π-sulfosäure, die jedoch nicht von Erfolg begleitet waren.

Racemisches Laudanosin.

1 g Laudanosin wurde fein zerrieben, in Aether aufgeschlämmt und mit chlorkohlensaurem Aethyl bei Gegenwart von Alkali geschüttelt. Die ätherische Lösung zeigte dieselbe blaue Fluoreszenz, wie sie bei dem Versuch mit Bulbocapnin beobachtet worden war. Beim Durchschütteln der Aetherlösung mit salzsäurehaltigem Wasser konnte festgestellt werden, daß die Reaktion quantitativ verlaufen war, da in der sauren Lösung kein Alkaloid nachgewiesen werden konnte. Aus dem Aether schieden sich 1,2 g Krystalle ab, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol den konstanten Schmelzpunkt 156 bis 157° hatten. Der Körper krystallisiert aus Alkohol in schönen farblosen Nadeln, die sich zu Büscheln zusammenlagern.

I. 0,1474 g Substanz ergaben: 0,0939 g H_2O; 0,3599 g CO_2.
II. 0,1629 g Substanz ergaben: 0,1073 g H_2O; 0,3991 g CO_2.
III. 0,2126 g Substanz, auf nassem Wege verbrannt, brauchten zur Bindung des NH_3 4,9 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden: I. 7,1% H; 66,6% C.
II. 7,4% H; 66,8% C.
III. — — 3,2% N.

Berechnet für $C_{21}H_{26}NO_4.CO_2C_2H_5$: 7,3% H; 67,1% C; 3,3% N.

l-Laudanosin.

0,3 g l-Laudanosin wurden in Aether aufgeschlämmt und mit chlorkohlensaurem Aethyl und Alkali geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt und zu ungefähr 30 ccm aufgefüllt. Im

2 dcm-Rohr wurde eine Rechtsdrehung von 35′ abgelesen. Beim Stehen jedoch wurde die Lösung optisch inaktiv, und es schied sich derselbe Körper aus wie bei dem Versuch mit r-Laudanosin, Schmelzpunkt 156—157°.

Pyridin: C_5H_5N.

Nach den Angaben von König[1]) wurde zunächst versucht, aus Pyridin, chlorkohlensaurem Aethyl und primären Aminen ähnliche Farbstoffe zu erhalten, wie sie bei der Einwirkung von primären Aminen auf das Reaktionsprodukt aus Pyridin und Bromcyan entstehen. Der Versuch führte nicht zum Ziel, da das chlorkohlensaure Aethyl in erster Linie auf die primären Amine unter Bildung von Urethanen einwirkt.

Beim Zusammengeben der ätherischen Lösungen von Pyridin und chlorkohlensaurem Aethyl findet jedoch eine ziemlich heftige Reaktion statt. Das Reaktionsprodukt ist ein weißer Körper, der sich aber bald rot färbt und an der Luft sich unter Gasentwickelung zersetzt und zerfließt. Es ist wahrscheinlich, daß Pyridin und chlorkohlensaures Aethyl unter Bildung einer sehr unbeständigen Additionsverbindung aufeinander einwirken. Ein Versuch wurde mit sorgfältig getrockneten Materialien angesetzt und die ätherischen Lösungen von Pyridin und chlorkohlensaurem Aethyl unter Kühlung langsam zusammengegeben. Der entstandene Körper wurde sofort mit trockenem Aether nachgewaschen und im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Nach einigen Tagen war die Rotfärbung verschwunden, und es lag ein schwach gelblich gefärbter Körper vor, der äußerst hygroskopisch war. Eine Chlorbestimmung nach Volhard ergab folgendes Resultat:

0,2487 g Substanz verbrauchten 20,9 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.

Gefunden: 29,8% Cl.
Berechnet für $C_5H_5N.HCl$: 30,7% Cl.
Berechnet für $C_5H_5N.ClCO_2C_2H_5$: 18,9% Cl.

Es lag also im wesentlichen salzsaures Pyridin vor. Zu dem gleichen Resultat führte die Darstellung des Platinsalzes. Die erste Krystallisation hatte den Schmelzpunkt 242°, war also als Pyridinchloroplatinat anzusprechen, während die letzten Krystalle, die sich aus der Mutterlauge abschieden, einen niedrigeren, unscharfen Schmelzpunkt, 205—210°, besaßen. Die Analyse ergab folgende Resultate:

1. Krystallisation: 0,2693 g ergaben 0,0927 g Pt.
Gefunden: 34,4% Pt.

Krystalle aus Mutterlauge: 0,1682 g ergaben 0,0562 g Pt.
Gefunden: 33,4% Pt.

Berechnet für $(C_5H_5N)_2H_2PtCl_6$: 34,4% Pt.

Sowohl die Chlor- als auch die Platin-Bestimmung ergaben also, daß kein reines salzsaures Pyridin vorlag. Wie im theoretischen Teil ausgeführt wurde, kann das salzsaure Pyridin durch Aethylpyridinchlorid verunreinigt sein, was sowohl eine Erniedrigung des

[1]) Journ. f. prakt. Chem. 69, 105; 70, 19.

Chlor- als auch des Platin-Gehaltes bewirken würde, da für die entsprechenden Verbindungen die folgenden Werte gelten:

Berechnet für $C_5H_5N.ClC_2H_5$: 24,7% Cl.
Berechnet für $(C_5H_5NC_2H_5)_2H_2PtCl_6$: 31,3% Pt.

Papaverin: $C_{20}H_{21}NO_4$.

3 g Papaverin wurden in wenig Chloroform gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl und Alkali geschüttelt. Da ein Vorversuch ergeben hatte, daß durch Ausschütteln der Chloroformlösung mit angesäuertem Wasser keine Trennung von basischem und indifferentem Körper erzielt werden kann wegen der sehr schwach basischen Eigenschaften des Papaverins, wurde die Trennung über das schwer lösliche Oxalat bewirkt. Zu diesem Zweck wurde das Chloroform verdampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen und mit einer alkoholischen Lösung von Oxalsäure versetzt. Es schieden sich hierbei 2,5 g Oxalat ab. Die Mutterlauge wurde mit Wasser verdünnt, wobei eine Trübung die Anwesenheit eines indifferenten Körpers anzeigte und die letzten Reste des Alkohols durch Erwärmen auf dem Wasserbade verjagt. Zur Gewinnung des indifferenten Körpers wurde die saure Lösung mit Aether ausgeschüttelt, und die Aetherlösung durch Schütteln mit Soda wieder entsäuert. Aus dem Aether schieden sich einige rötlichgelbe Krystalle vom Schmelzpunkt 205—208° ab, während die zweite Krystallisation, 0,1 g, einen sehr unscharfen Schmelzpunkt, 175—180°, hatte. Zur Trennung von Oxalat wurden diese Krystalle nochmals mit warmem Wasser ausgezogen.

0,0932 g Substanz, auf nassem Wege verbrannt, ergaben 0,2330 g CO_2 und brauchten zur Bindung des NH_3 2,2 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden: 68,2% C; 3,3% N.
Berechnet für $C_{20}H_{20}NO_4.CO_2C_2H_5$: 67,1% C; 3,4% N.
Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4$: 70,8% C; 4,1% N.

Es handelt sich also wahrscheinlich um Carbäthoxyisopapaverin, das stark mit unverändertem Papaverin verunreinigt ist.

Morphin: $C_{17}H_{19}NO_3$.

3 g Morphin wurden in Kalilauge gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl bei Gegenwart von etwas Chloroform geschüttelt. Es wurden 0,3 g eines indifferenten Körpers erhalten, der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, aber im Exsikkator zu einer festen Masse erstarrte.

I. 0,0999 g Substanz ergaben: 0,0582 g H_2O; 0,2269 g CO_2.
II. 0,1090 g, auf nassem Wege verbrannt, ergaben: 0,2474 g CO_2 und brauchten zur Bindung des NH_3 2 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden: I. 6,5% H; 62,0% C.
II. — 61,9% C; 2,6% N.
Berechnet für $C_{17}H_{16}NO_4(CO_2C_2H_5)_3$: 6,2% H; 62,3% C; 2,8% N.

Optisches Verhalten:

0,2117 g zu 25 ccm in Alkohol gelöst, ergaben im 2 dcm-Rohr: $\alpha = -3^0\,6'$; $[\alpha]_D = -188{,}8^0$.

Der bei diesem Versuch entstandene basische Körper wurde aus der salzsauren Lösung durch Alkalisieren mit Ammoniak und Ausäthern erhalten. Der weiße Niederschlag, der beim Alkalisieren entsteht, ist in überschüssigem Ammoniak löslich und geht ebenfalls beim Schütteln mit überschüssiger Natronlauge in Lösung. Nach dem Verdampfen des Aethers hinterblieb ein schwach gelblich gefärbter öliger Körper, der beim Stehen über Schwefelsäure krystallinisch erstarrte. Ausbeute 3 g. Die Krystalle schmolzen bei 111—113°, so daß dieser Körper wohl identisch ist mit dem Morphinkarbonsäureester, der von Otto[1]) beschrieben wurde. Der Körper scheint jedoch nicht ganz rein zu sein. Die Analyse ergab zu niedrige Resultate, und außerdem wurde bei einem späteren Versuch ein Körper vom Schmelzpunkt 116—118° erhalten. Bei den Versuchen mit Codein war inzwischen festgestellt worden, daß die alkoholische Hydroxylgruppe des Codeins mit chlorkohlensaurem Aethyl in Reaktion treten kann, so daß also beim Morphin auch die Möglichkeit der Bildung einer Dicarbäthoxyverbindung vorliegt. Die Reinigung des Reaktionsproduktes wurde über das Oxalat versucht, und zwar wurde in ätherischer Lösung gearbeitet, um eine Verseifung, die in wässeriger oder verdünnt alkoholischer Lösung möglich ist, zu verhindern. Die fraktionierte Fällung der Base in ätherischer Lösung mit Oxalsäure führte jedoch nicht zum Ziel. Die Analyse der Oxalate ergab, daß ein Gemisch von neutralen und sauren Salzen vorlag, so daß über den Eintritt einer oder zwei Carbäthoxygruppen keine Entscheidung getroffen werden konnte. Da inzwischen beim Carbäthoxycodein die Reinigung über das Bitartrat in alkoholischer Lösung gute Dienste geleistet hatte, wurde dieser Weg auch hier eingeschlagen. Das Carbäthoxymorphin wurde in 96%igem Alkohol gelöst, mit einer Lösung von Weinsäure ebenfalls in 96%igem Alkohol bis zur Neutralisation versetzt und zur Ueberführung in das Bitartrat noch einmal die gleiche Menge Weinsäure hinzugegeben. Aus der alkoholischen Lösung schieden sich weiße Krystalle ab, die bei 121—122° langsam zusammensinterten und bei stärkerem Erhitzen unter Zersetzung aufschäumten. Durch nochmaliges Umkrystallisieren wurde keine Erhöhung des Schmelzpunktes erzielt.

Optisches Verhalten:

0,3094 g zu 30 ccm in Wasser gelöst, ergaben im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -1^0\,4'$; $[\alpha]_D = -51{,}4^0$.

Die Krystalle, die sich aus der Mutterlauge noch abschieden, zeigten kaum eine Erniedrigung des Schmelzpunktes, und zum Schluß hinterblieb nur ein ganz geringer amorpher Rückstand. Es gelang also bei diesem Versuch nicht, die Entstehung von zwei verschiedenen Carbäthoxyverbindungen nachzuweisen.

Das Bitartrat wurde in Wasser gelöst, die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit Aether aufgenommen. Beim Verdunsten des Aethers schied sich jetzt die Base in durchsichtigen, großen Krystallen ab. Schmelzpunkt 123—124°. Die Krystalle sind in Aether und Alkohol sehr leicht löslich.

[1]) Arch. d. Pharm. 229, 618 (1891).

I. 0,1006 g Substanz ergaben 0,0611 g H_2O; 0,2473 g CO_2.
II. 0,1542 g auf nassem Wege verbrannt, lieferten 0,3805 g CO_2 und brauchten zur Bindung des NH_3 4,2 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden: I. 6,8% H; 67,1% C.
II. — 67,3% C; 3,8% N.
Berechnet für $C_{17}H_{15}NO_3.CO_2C_2H_5$: 6,5% H; 67,2% C; 3,9% N.

Optisches Verhalten:

0,3352 g zu 30 ccm in Alkohol gelöst, ergaben im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -3^0\,12'$; $[\alpha]_D = -143,7^0$.

Die Gewinnung eines Dicarbäthoxymorphins wurde durch Behandlung von Monocarbäthoxymorphin mit chlorkohlensaurem Aethyl versucht. Ein indifferenter Körper konnte bei diesem Versuch überhaupt nicht festgestellt werden, und der basische Körper erwies sich als unverändertes Monocarbäthoxymorphin.

Codein: $C_{18}H_{21}NO_3$.

5 g Codein wurden in wenig Chloroform gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl und Alkali geschüttelt. Da bei einem Vorversuch schon festgestellt wurde, daß beim Codein so gut wie keine Ringsprengung stattfindet (aus 5 g Codein wurden 0,1 g eines indifferenten Körpers gewonnen), wurde in diesem Fall auf die Trennung von basischem und indifferentem Körper verzichtet, um keine unnötige Gelegenheit zur Verseifung zu geben. Nach Abtrennung der Chloroformschicht wurde das Chloroform sofort abdestilliert, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und die Base in das Bitartrat verwandelt. Bei den sich abscheidenden Krystallen ließen sich deutlich zwei verschiedene Formen erkennen: das Codeinbitartrat krystallisiert in derben durchsichtigen Krystallen, während die Carbäthoxyverbindung ein Bitartrat bildet, das sich aus dem Alkohol in feinen undurchsichtigen Nadeln abscheidet. Schmelzpunkt 120° unter Aufschäumen. Liegen die Krystalle einige Zeit an der Luft, so erhöht sich der Schmelzpunkt auf 137—140°. Das Schmelzen des über Schwefelsäure getrockneten Salzes tritt wieder bei 120° unter Aufschäumen ein. Aus 5 g Codein wurden 2 g weinsaures Carbäthoxycodein gewonnen. Ein Teil des Bitartrats wurde über Schwefelsäure getrocknet und analysiert:

0,1177 g Substanz ergaben 0,0675 g H_2O; 0,2465 g CO_2.

Gefunden: 6,4% H; 57,2% C.
Berechnet für $(C_{18}H_{20}NO_3.CO_2C_2H_5)C_4H_6O_6$: 6,0% H; 57,6% C.

Optisches Verhalten:

1,4548 g zu 50 ccm in Wasser gelöst, ergaben im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -7^0$; $[\alpha]_D = -120,3^0$.

Zur Gewinnung der freien Base wurde das Bitartrat in Wasser gelöst und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Es fiel ein weißer Niederschlag, der in überschüssigem Ammoniak löslich ist, sich also ähnlich wie das Carbäthoxymorphin verhält. In überschüssiger Natronlauge ist der Niederschlag jedoch nicht löslich. Die freie Base wird von Aether leicht aufgenommen. Beim Verdunsten des

Der bei diesem Versuch entstandene basische Körper wurde aus der salzsauren Lösung durch Alkalisieren mit Ammoniak und Ausäthern erhalten. Der weiße Niederschlag, der beim Alkalisieren entsteht, ist in überschüssigem Ammoniak löslich und geht ebenfalls beim Schütteln mit überschüssiger Natronlauge in Lösung. Nach dem Verdampfen des Aethers hinterblieb ein schwach gelblich gefärbter öliger Körper, der beim Stehen über Schwefelsäure krystallinisch erstarrte. Ausbeute 3 g. Die Krystalle schmolzen bei 111—113°, so daß dieser Körper wohl identisch ist mit dem Morphinkarbonsäureester, der von Otto[1]) beschrieben wurde. Der Körper scheint jedoch nicht ganz rein zu sein. Die Analyse ergab zu niedrige Resultate, und außerdem wurde bei einem späteren Versuch ein Körper vom Schmelzpunkt 116—118° erhalten. Bei den Versuchen mit Codein war inzwischen festgestellt worden, daß die alkoholische Hydroxylgruppe des Codeins mit chlorkohlensaurem Aethyl in Reaktion treten kann, so daß also beim Morphin auch die Möglichkeit der Bildung einer Dicarbäthoxyverbindung vorliegt. Die Reinigung des Reaktionsproduktes wurde über das Oxalat versucht, und zwar wurde in ätherischer Lösung gearbeitet, um eine Verseifung, die in wässeriger oder verdünnt alkoholischer Lösung möglich ist, zu verhindern. Die fraktionierte Fällung der Base in ätherischer Lösung mit Oxalsäure führte jedoch nicht zum Ziel. Die Analyse der Oxalate ergab, daß ein Gemisch von neutralen und sauren Salzen vorlag, so daß über den Eintritt einer oder zwei Carbäthoxygruppen keine Entscheidung getroffen werden konnte. Da inzwischen beim Carbäthoxycodein die Reinigung über das Bitartrat in alkoholischer Lösung gute Dienste geleistet hatte, wurde dieser Weg auch hier eingeschlagen. Das Carbäthoxymorphin wurde in 96%igem Alkohol gelöst, mit einer Lösung von Weinsäure ebenfalls in 96%igem Alkohol bis zur Neutralisation versetzt und zur Ueberführung in das Bitartrat noch einmal die gleiche Menge Weinsäure hinzugegeben. Aus der alkoholischen Lösung schieden sich weiße Krystalle ab, die bei 121—122° langsam zusammensinterten und bei stärkerem Erhitzen unter Zersetzung aufschäumten. Durch nochmaliges Umkrystallisieren wurde keine Erhöhung des Schmelzpunktes erzielt.

Optisches Verhalten:

0,3094 g zu 30 ccm in Wasser gelöst, ergaben im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -1^0\,4'$; $[\alpha]_D = -51{,}4^0$.

Die Krystalle, die sich aus der Mutterlauge noch abschieden, zeigten kaum eine Erniedrigung des Schmelzpunktes, und zum Schluß hinterblieb nur ein ganz geringer amorpher Rückstand. Es gelang also bei diesem Versuch nicht, die Entstehung von zwei verschiedenen Carbäthoxyverbindungen nachzuweisen.

Das Bitartrat wurde in Wasser gelöst, die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit Aether aufgenommen. Beim Verdunsten des Aethers schied sich jetzt die Base in durchsichtigen, großen Krystallen ab. Schmelzpunkt 123—124°. Die Krystalle sind in Aether und Alkohol sehr leicht löslich.

[1]) Arch. d. Pharm. 229, 618 (1891).

I. 0,1006 g Substanz ergaben 0,0611 g H_2O; 0,2473 g CO_2.
II. 0,1542 g auf nassem Wege verbrannt, lieferten 0,3805 g CO_2 und brauchten zur Bindung des NH_3 4,2 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden: I. 6,8% H; 67,1% C.
II. — 67,3% C; 3,8% N.
Berechnet für $C_{17}H_{18}NO_2.CO_2C_2H_5$: 6,5% H; 67,2% C; 3,9% N.

Optisches Verhalten:

0,3352 g zu 30 ccm in Alkohol gelöst, ergaben im 2 dem-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -3^0\,12'$; $[\alpha]_D = -143{,}7^0$.

Die Gewinnung eines Dicarbäthoxymorphins wurde durch Behandlung von Monocarbäthoxymorphin mit chlorkohlensaurem Aethyl versucht. Ein indifferenter Körper konnte bei diesem Versuch überhaupt nicht festgestellt werden, und der basische Körper erwies sich als unverändertes Monocarbäthoxymorphin.

Codein: $C_{18}H_{21}NO_3$.

5 g Codein wurden in wenig Chloroform gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl und Alkali geschüttelt. Da bei einem Vorversuch schon festgestellt wurde, daß beim Codein so gut wie keine Ringsprengung stattfindet (aus 5 g Codein wurden 0,1 g eines indifferenten Körpers gewonnen), wurde in diesem Fall auf die Trennung von basischem und indifferentem Körper verzichtet, um keine unnötige Gelegenheit zur Verseifung zu geben. Nach Abtrennung der Chloroformschicht wurde das Chloroform sofort abdestilliert, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und die Base in das Bitartrat verwandelt. Bei den sich abscheidenden Krystallen ließen sich deutlich zwei verschiedene Formen erkennen: das Codeinbitartrat krystallisiert in derben durchsichtigen Krystallen, während die Carbäthoxyverbindung ein Bitartrat bildet, das sich aus dem Alkohol in feinen undurchsichtigen Nadeln abscheidet. Schmelzpunkt 120° unter Aufschäumen. Liegen die Krystalle einige Zeit an der Luft, so erhöht sich der Schmelzpunkt auf 137—140°. Das Schmelzen des über Schwefelsäure getrockneten Salzes tritt wieder bei 120° unter Aufschäumen ein. Aus 5 g Codein wurden 2 g weinsaures Carbäthoxycodein gewonnen. Ein Teil des Bitartrats wurde über Schwefelsäure getrocknet und analysiert:

0,1177 g Substanz ergaben 0,0675 g H_2O; 0,2465 g CO_2.

Gefunden: 6,4% H; 57,2% C.
Berechnet für $(C_{18}H_{20}NO_3.CO_2C_2H_5)C_4H_6O_6$: 6,0% H; 57.6% C.

Optisches Verhalten:

1,4548 g zu 50 ccm in Wasser gelöst, ergaben im 2 dem-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -7^0$; $[\alpha]_D = -120{,}3^0$.

Zur Gewinnung der freien Base wurde das Bitartrat in Wasser gelöst und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Es fiel ein weißer Niederschlag, der in überschüssigem Ammoniak löslich ist, sich also ähnlich wie das Carbäthoxymorphin verhält. In überschüssiger Natronlauge ist der Niederschlag jedoch nicht löslich. Die freie Base wird von Aether leicht aufgenommen. Beim Verdunsten des

Aethers krystallisiert die Base in durchsichtigen flachen Krystallen vom Schmelzpunkt 77—78°. Die Krystalle sind in Aether und Alkohol leicht löslich.

I. 0,1007 g Substanz lieferten 0,0615 g H_2O; 0,2520 g CO_2.
II. 0,1879 g auf nassem Wege verbrannt, lieferten 0,4582 g CO_2 und verbrauchten zur Bindung des NH_3 4,7 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.
Berechnet für $C_{18}H_{20}NO_3.CO_2C_2H_5$: 6,8% H; 67,9% C; 3,8% N.
Gefunden: I. 6,8% H; 68,1% C.
II. — 67,6% C; 3,6% N.

Optisches Verhalten:
0.3033 g zu 30 ccm in Alkohol gelöst, ergaben im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -4^0\,6'$; $[\alpha]_D = -202{,}8^0$.

Thebain: $C_{19}H_{21}NO_3$.

1 g Thebain wurde, in Chloroform gelöst, verarbeitet. Auf Zugabe des chlorkohlensauren Aethyls färbte sich die Chloroformlösung momentan gelb. Bei dem Versuch, den basischen Körper mit angesäuertem Wasser auszuschütteln, ergab sich, daß eine quantitative Aufspaltung stattgefunden hatte, da in der sauren Lösung kein Alkaloid nachgewiesen werden konnte. Die Chloroformlösung wurde auf 50 ccm aufgefüllt: im 2 dcm-Rohr wurde eine Linksdrehung von 4° 33′ abgelesen. Nach dem Verdampfen des Chloroforms wurde mit absolutem Alkohol aufgenommen. Die Lösung färbte sich jedoch nach kurzem Stehen intensiv dunkel, und es blieb ein dunkler harziger Körper zurück.

Ein neuer Versuch wurde auf die gleiche Weise angesetzt und die alkoholische Lösung sofort in einem Exsikkator im Dunkeln aufbewahrt. Auch hier färbte sich der Körper allmählich dunkel und zeigte keine Neigung zu krystallisieren oder auch nur fest zu werden.

Es wurde nun versucht, das Reaktionsprodukt sofort nach Paal-Skita zu hydrieren, um auf diese Weise vielleicht zu einem faßbaren Körper zu gelangen. Zu diesem Zweck wurde der Versuch jetzt bei Gegenwart von Aether ausgeführt. Das Reaktionsprodukt ging glatt in den Aether hinein, und die ätherische Lösung war ebenso wie die Chloroformlösung gelb gefärbt. Bei der Hydrierung nach Paal-Skita ging die Wasserstoffaufnahme nur sehr langsam vor sich, so daß eine Einwirkung überhaupt in Frage gestellt ist. Der Körper konnte aus der ätherischen Lösung nicht krystallinisch erhalten werden und trocknete beim Stehen über Schwefelsäure nur äußerst langsam. Wegen dieser unerfreulichen Eigenschaften wurde von einer Analyse abgesehen.

Heroin: $C_{17}H_{17}NO_3(COCH_3)_2$.

0,7 g Heroin wurden in Chloroformlösung verarbeitet. Die Ausbeute an indifferentem Körper betrug 0,07 g. Der basische Körper war teils unverändertes Heroin, teils Morphin, das durch Verseifung entstanden sein konnte. Außerdem wurde noch eine ganz geringe Menge eines weißen, krystallinischen Körpers gewonnen. Die Krystalle schmolzen bei 90—95° langsam zusammen, und zersetzten sich beim Erhitzen über 100°.

Chelidonin: $C_{20}H_{19}NO_5$.

Aus einer wässerigen Lösung von 3,5 g salzsaurem Chelidonin wurde mit Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit chlorkohlensaurem Aethyl und Alkali geschüttelt, bis die Chloroformschicht beim Stehen klar blieb. Das Chloroform wurde bis auf einen geringen Rest verdampft und der Rückstand mit Aether aufgenommen. Das Chloroform wird hier zweckmäßig durch Aether ersetzt, da das salzsaure Chelidonin in Chloroform nicht durchaus unlöslich ist. Die ätherische Lösung wurde wie üblich weiterverarbeitet. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterblieb als indifferenter Körper eine gelbe ölige Masse, die zunächst nicht krystallinisch erhalten werden konnte. Nach drei- bis vierwöchentlichem Stehen über Schwefelsäure wurde der Körper hart und spröde, so daß er zerrieben werden konnte. Ein neuer Versuch, den Körper aus Petroläther umzukrystallisieren, gelang jetzt; es wurden weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 97—98° erhalten. In einer alkoholischen Lösung wurde die optische Inaktivität des Körpers festgestellt. Auch aus Alkohol konnten jetzt Krystalle erhalten werden.

I. 0,1546 g Substanz ergaben: 0,0754 g H_2O und 0,3820 g CO_2.
II. 0,2580 g auf nassem Wege verbrannt, brauchten zur Bindung des NH_3 6,4 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Gefunden: I. 5,5% H; 67,4% C.
II. — — 3,5% N.

Berechnet für $C_{20}H_{16}NO_4.CO_2C_2H_5$: 5,2% H; 67,8% C; 3,4% N.

Es hatte also außer dem Eintritt einer Carbäthoxygruppe noch Abspaltung von einem Molekül Wasser stattgefunden.

O-Benzoylchelidonin.

Der Versuch wurde mit einer Lösung von 1 g Benzoylchelidonin in Chloroform angesetzt. Die Umsetzung verlief quantitativ, da der Chloroformlösung durch Ausschütteln mit angesäuertem Wasser kein basischer Körper entzogen werden konnte. Die Chloroformlösung (ungefähr 45 ccm) ergab im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von 1°. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurde mit absolutem Alkohol aufgenommen. Beim Stehen schieden sich weiße Krystalle ab, die sowohl für sich als auch gemischt mit dem Reaktionsprodukt aus Chelidonin bei 96—97° schmolzen. Eine nochmalige optische Untersuchung ergab, daß sowohl der krystallisierte Körper als auch die Mutterlauge jetzt optisch inaktiv waren. Es mußte also eine Abspaltung des Benzoylrestes stattgefunden haben, und zwar mußte diese Abspaltung wenigstens teilweise in der Chloroform-Alkohollösung vor sich gegangen sein, da das Drehungsvermögen dieser Lösung von einer Linksdrehung zur optischen Inaktivität übergegangen war. Zum Nachweis der abgespaltenen Benzoesäure wurde die alkoholische Mutterlauge mit Wasser verdünnt und der Alkohol durch Erhitzen auf dem Wasserbade verjagt. Die mit Salzsäure versetzte Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und dieser Chloroformlösung mit verdünnter Soda die Benzoesäure entzogen. Die Sodalösung wieder mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert, lieferte die Benzoesäure in langen, weißen Nadeln.

O-Acetylchelidonin.

Das O-Acetylchelidonin wurde durch Acetylieren von Chelidonin mit Essigsäureanhydrid in der Kälte gewonnen. Das durch Zusatz von Natronlauge ausgeschiedene Rohprodukt wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt und auf diese Weise in glänzenden, weißen Schuppen vom Schmelzpunkt 185—186° erhalten.

2 g O-Acetylchelidonin wurden in Chloroform gelöst und mit chlorkohlensaurem Aethyl und Alkali geschüttelt. Die Chloroformlösung (ungefähr 50 ccm) ergab im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von 7° 36′. Nachdem das Chloroform abgedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen war, war die Lösung optisch inaktiv, und beim Stehen schied sich wieder Carbäthoxyanhydro-chelidonin ab. Schmelzpunkt 96—97°. Es wurde ein neuer Versuch angesetzt, bei dem das Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten sollte, um vielleicht auf diese Weise eine Abspaltung des Acetylrestes zu verhindern. 1 g O-Acetylchelidonin wurde genau wie oben verarbeitet. Die auf 30 ccm aufgefüllte Chloroformlösung zeigte im 2 dcm-Rohr eine Linksdrehung von 3° 20′. Nach 12 Stunden war die Lösung optisch inaktiv. Die Abspaltung des Acetylrestes geht also schon bei Zimmertemperatur freiwillig vor sich.

Ueber die Bedingungen für eine zweckmäßige Herstellungsvorschrift des Nefsler'schen Reagenses für die Arzneibücher.

Von Oscar v. Friedrichs.

(Eingegangen den 12. IV. 1921.)

Die Herstellung des Neßler'schen Reagenses ist, seitdem die ursprüngliche Vorschrift 1856 veröffentlicht wurde, vielfachen Modifikationen unterzogen worden. Besonders die Anwendung des Quecksilberchlorids anstatt des Quecksilberjodids für die Herstellung hat große Verbreitung gefunden und sich in beinahe allen Arzneibüchern eingebürgert. Ausnahme machen die Pharmacopoea hungarica (1909), welche die weiter unten besprochene, von L. W. Winkler[1]) vorgeschlagene Modifikation angenommen hat, sowie die Pharmacopée française (1908), in welcher eine verdünntere Lösung, die mit der unten besprochenen von Gulick[2]) vorgeschlagenen recht nahe übereinstimmt, Aufnahme gefunden hat.

Die Herstellung des Reagenses durch Zufügung von Kaliumjodid zu der Quecksilberchloridlösung, und zwar in solcher Menge,

[1]) Pharm. Zentralhalle 41, 296, 1900.
[2]) Journal of biolog. chemistry 18, 543, 1914.

daß eine klare Lösung erhalten wird, verursacht leicht einen Ueberschuß von Kaliumjodid in der Lösung, und es wurde frühzeitig beobachtet, daß auch ein kleiner Ueberschuß dieses Salzes die Empfindlichkeit der Reaktion herabsetzt. Nichtsdestoweniger ist eine solche Vorschrift für die Herstellung des Reagenses noch immer in mehreren Pharmakopöen beibehalten, z. B. in Danica (1907), Svecica (1908) und Fennica (1914). In der Mehrzahl der übrigen Arzneibücher wird das Quecksilberchlorid so lange zu der Kaliumjodidlösung zugesetzt, bis der entstehende Niederschlag sich nicht mehr löst; die Niederländische Pharmakopöe (1915) begnügt sich mit dem Zusatz von Alkali bis zu dem vorgeschriebenen Volum, die Schweizerische (1906), Deutsche (1910), Britische (1914) und die U. S. Amerikanische Pharmakopöe (1916) fügen zuletzt, gemäß der Vorschrift von Kubel-Tiemann[1]), noch eine kleine Menge Quecksilberchlorid zu.

Die in der Praxis verwendeten und in den Pharmakopöen aufgenommenen Vorschriften sind in verschiedenen Fällen im Schrifttum zum Gegenstand der Erörterung gemacht und auch neue Vorschläge vorgelegt worden. Unter anderen hat A. Schneider[2]) die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, daß man nach einigen in der Literatur enthaltenen Vorschriften ein Präparat erhält, welches auf Ammoniak und Ammoniumsalze nicht reagiert, und hat die ursprüngliche Neßler'sche Vorschrift als zweckmäßig empfohlen. G. Frerichs und E. Mannheim[3]) fanden die Vorschrift des Deutschen Arzneibuches 5 nicht einwandfrei, da man nach ihr unter Umständen ein unbrauchbares Reagens erhält. Sie haben daher eine modifizierte Vorschrift empfohlen, nach welcher, ebenso wie nach der ursprünglichen, Quecksilberjodid direkt gelöst wird. Gegen die Vorschrift der nordischen Pharmakopöen hat sich Wingård[4]) geäußert, welcher dieselbe derart abändern will, daß die fertig bereitete Lösung tropfenweise mit Quecksilberchlorid bis zum deutlichen Ueberschuß von Quecksilberjodid versetzt wird.

Mit dem Auftrage betraut, für eine neue schwedische Pharmakopöeausgabe eine geeignete Vorschrift vorzuschlagen, hat Verfasser versucht, durch theoretische Begründung der Eigenschaften der Lösung, in welcher die Reaktion stattgefunden hat, zu einem für den Arzneibuchsweck tunlichst brauchbaren Neßler'schen Reagens zu gelangen.

Wenn das Neßler'sche Reagens nur aus molekularen Mengen KJ und HgJ_2 hergestellt gedacht wird, so kann es, abgesehen vom zugesetzten Alkali, nur die Ionen enthalten, welche aus diesen Salzen gebildet werden, hauptsächlich K-Ionen und die neugebildeten Ionenkomplexe HgJ_3' und HgJ_4''.

Natürlich sind diese komplexen Ionen wie immer die komplexen Ionen mehr oder weniger weitgehend in die Komponenten dissoziiert.

---

[1]) Anleitung zur Untersuchung des Wassers (1889).
[2]) Pharm. Zentralhalle 50, 546, 1909.
[3]) Apoth.-Ztg. 29, 972, 1914.
[4]) Svensk. Farm. Tidskrift 241, 1913.

Freilich wird das Quecksilber durch das anwesende überschüssige Alkali nicht ausgeschieden und das komplexe Ion ist somit relativ wenig dissoziiert, unter Umständen kann indessen, besonders wenn starkes Neßler'sches Reagens verwendet wird, das Konzentrationsprodukt Quecksilberionen und Jodionen über den Wert des Löslichkeitsproduktes des Quecksilberjodids erlangen, wodurch dieses Salz dann in Krystallen ausgeschieden wird. Daß das jedenfalls sehr geringe Löslichkeitsprodukt des Quecksilbersulfids rapid überschritten werden kann, ist hieraus zu schließen; durch Schwefelwasserstoff wird auch das Quecksilber mit Leichtigkeit aus dem Neßler'schen Reagens gefällt. Es muß also in Erwägung gezogen werden, welchen Einfluß die in der Reaktionsflüssigkeit anwesenden $Hg^{\cdot\cdot}$-Ionen auf das Reaktionsprodukt ausüben können.

Enthält die Reagenzlösung einen Ueberschuß an KJ oder, wenn dieselbe mit Quecksilberchlorid bereitet wurde, einen Ueberschuß an KCl, so ist auch darauf Rücksicht zu nehmen, inwieweit die Empfindlichkeit der Ammoniakreaktion durch die Gegenwart einer verhältnismäßig großen Menge dieser Stoffe beeinträchtigt werden kann.

Bekanntlich ist die Anwendung des Neßler'schen Reagenses durch die Bildung des sogenannten Oxydimerkuriammoniumjodids, $NH_2(HgOHg)J$ oder $NH_2HgJ + HgO$, bedingt, welches bei Gegenwart von wenig Alkalihydroxyd als ein hellerer, bei mehr Hydroxyd als ein dunklerer gelbbräunlicher Niederschlag entsteht, oder in verdünnter Lösung dieser eine gelbe bis gelbrote Farbe erteilt. Diese verdünnte Lösung enthält das Reaktionsprodukt allem Anschein nach als Kolloiddispersoid, das unter günstigen Umständen einen sehr hohen Dispersitätsgrad haben kann. Die Farbenintensität der Lösung ist von der Oberflächenentwicklung der dispersen Phase abhängig und wird demnach durch die Gegenwart solcher Agentien verringert, welche die Bildung von Molekülagglomeraten und die Koagulation befördern.

Die einmal ausgeschiedene braune Jodquecksilberammoniakverbindung ist zwar in Wasser ein wenig löslich, und somit nicht völlig irreversibel fällbar; da indessen die Lösung derselben, wie überhaupt anorganische Stoffe in kolloidem Zustande, offenbar eine sehr unbeträchtliche innere Reibung besitzt, ist sie zu den Suspensionskolloiden zu zählen. Derartige hydrophobe Sole werden leicht durch Elektrolyte agglomeriert oder koaguliert, und es ist bekannt, daß die Agglomerationsgeschwindigkeit nicht nur von der Konzentration der Suspension und des Neutralsalzes, sondern auch von dem elektrolytischen Lösungsdrucke der Elektrolytenionen abhängig ist. Unter den zweiwertigen Kationen hat $Hg^{\cdot\cdot}$ den größten Lösungsdruck und auch das größte Agglomerationsvermögen, während der elektrolytische Lösungsdruck der Haloidionen in der Reihenfolge $J' < Br' < Cl'$ steigt. Es ist somit bei der Ausarbeitung einer Herstellungsvorschrift für das Neßler'sche Reagens von Belang, die Menge der freien Hg-, Cl- oder J-Ionen nach Möglichkeit zu verringern. (Schluß folgt.)

Soeben erschienen:

Soeben erschienen:

Lehr- und Ausbildungsvertrag

für

Apothekerpraktikanten

Aufgestellt von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Apotheker gemäß § 2 des Manteltarifvertrages zum Tarifvertrage

(siehe „Apotheker-Zeitung" Nr. 14)

4 Seiten auf gutem Schreibpapier

2 Stück M. 2,50 einschließlich Porto

Betrag in Briefmarken oder durch Zahlkarte (Berlin 1486) einzusenden an den

Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW 87

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert Wimmer**,

Apothekenbesitzer in **Kraiburg a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis **5,— Mark** und **60 Pf.** Porto

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein

BERLIN NW 87.

Bestellen Sie sofort bei Ihrem Postamt den 18. Jahrgang (1921) der

Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie

dessen Heft 2 demnächst erscheinen wird.

Sie bietet übersichtliche und zuverlässige Mitteilungen aus denjenigen wissenschaftlichen und technischen Gebieten, welche die pharmazeutische Praxis unmittelbar berühren. Sie berücksichtigt unter Ausschluß rein wissenschaftlicher und fachpolitischer Abhandlungen in erster Linie die neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, Vorschriften für Defektur und Rezeptur, bringt therapeutische Mitteilungen, neue Apparate, Geräte und dergleichen mit Abbildungen.

Die Vierteljahresschrift für praktische Pharmazie ist daher zu einem ständigen Berater des Apothekers geworden, der sie als Nachschlagewerk für die Praxis und für seine sowie des Arztes Information über Neuerscheinungen von Arzneimitteln heute kaum noch entbehren kann. Da zudem ihr handliches Format die Aufbewahrung erleichtert, wird sie fast täglich, auch die älteren Jahrgänge, benutzt, und immer wieder zur Hand genommen.

Postabonnement: Preis 25 M. einschließl. Bestellgeld, unter Kreuzband 27 M., Preis für das Ausland 7 Dollars.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins

Berlin NW 87.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 259. Heft 3.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1921.

Ausgegeben den 9. Dezember 1921.

INHALT.

Seite

O. v. Friedrichs, Ueber die Bedingungen für eine zweckmäßige Herstellungsvorschrift des Neßler'schen Reagenses für die Arzneibücher (Schluß) 161

P. Horrmann und F. Bischof, Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins. Ueber das Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$ 165

C. Habmann, Die Verwendung der Copernicia cerifera Mart., mit einem Beitrag zur anatomischen Kenntnis von deren Wurzel, Frucht und Samen 176

H. Kunz-Krause, Ueber das Vorkommen von Ellagsäure in Rubus Idaeus: Die Ursache der Nachtrübung des Himbeersaftes 193

J. Tröger und K. Schwarzenberg, Ueber eine neue mit dem Tropin und Pseudotropin isomere Base aus den Rückständen der Cocainspaltungsprodukte 207

J. Gadamer und C. John, Beiträge zur Kenntnis des Ekgenins 227

Eingegangene Beiträge.

W. Brandt, Monographie der Gattungen Corynanthe Welw. und Pausinystalia Pierre. Rubiaceae (Ueber die Stammpflanze der Yohimberinde und ihre Verwandten).

Paul Herzig, Die Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide.

Walter Zimmermann, Volkstümliche Arzneimittelnamen aus Baden.

(Geschlossen den 6. XI. 1921.)

Achtung!

Das „Archiv der Pharmazie" wird im laufenden Jahre in vier Heften erscheinen, nicht in fünf wie vorher gemeldet.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

E. Schmidt.

Unser hochverehrtes Ehrenmitglied Herr

Geheimer Regierungsrat Professor Dr. phil., Dr. med. h. c.,
Dr.-Ing. E. h.

ERNST SCHMIDT

ist uns am 5. Juli d. J. durch den Tod entrissen worden.

Hervorragend als Forscher und Lehrer, hat er mehr als 30 Jahre gemeinsam mit Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Beckurts die Redaktion unseres „Archiv der Pharmazie" geführt und diese Zeitschrift auf die hohe Stufe des Ansehens gehoben, das sie in der wissenschaftlichen Welt heute einnimmt.

Tiefe Dankbarkeit des deutschen Apothekerstandes und des Vereins bleibt ihm für alle Zeiten gesichert.

Mit Beginn des kommenden Jahres tritt Herr Geheimer Regierungsrat Professor Dr. Gadamer in die Redaktion ein.

Berlin, den 1. Oktober 1921.

Deutscher Apotheker-Verein.

Der Vorstand:

Salzmann,
Vorsitzender.

ERNST SCHMIDT

13. Juli 1845 – 5. Juli 1921.

Ich erfülle hiermit die schmerzliche Pflicht, die Leser des „Archivs der Pharmazie" von dem am 5. Juli d. J. erfolgten Ableben des Geheimen Regierungsrat Professor Dr. E. Schmidt in Kenntnis zu setzen. Am 1. Januar 1890 haben wir auf Wunsch des Deutschen Apotheker-Vereins gemeinschaftlich die Redaktion des „Archivs" übernommen und bis zu seinem Tode in seltener Übereinstimmung der für die Redaktion leitenden Gesichtspunkte fortgeführt. In aufrichtiger Trauer bedauere ich den viel zu frühen Heimgang dieses seltenen Mannes, der mehr als 30 Jahre sein reiches Wissen und Können dem „Archiv der Pharmazie" gewidmet hat, dessen Bestreben war, dasselbe zu einer Sammelstelle aller Arbeiten auf dem Gebiete der pharmazeutischen Chemie und Pharmakognosie zu machen und dadurch das wissenschaftliche Ansehen des deutschen Apothekerstandes zu fördern. In hervorragendem Maße ist ihm dieses gelungen, wofür ihm auch an dieser Stelle in berechtigtem Stolze gedankt werden soll.

Mit dem allgemein anerkannten Forscher betrauere ich in dem Heimgegangenen den aufrechten, anspruchlosen Mann, einen treuen und zuverlässigen Freund, mit dem die deutsche Pharmazie einen ihrer eifrigsten und erfolgreichsten Förderer verloren hat.

Ehre dem Andenken dieses ausgezeichneten Mannes!

Braunschweig, den 1. Oktober 1921.

H. Beckurts.

Nicht unerwähnt sei, daß ebenso wie von den Neutralsalzen auch von der dispersen Phase ein gewisses Minimum, die Suspensionsschwelle, erforderlich ist, um Agglomeration oder Flockenbildung zu bewirken, woraus gefolgert werden kann, daß unterhalb dieser Grenze der Reaktionsproduktkonzentration ein im übrigen gutes Neßler'sches Reagens, auch wenn es einen fällenden Elektrolyt enthält, gute Erfolge leisten kann. Für das Arzneibuch müssen indessen auch andere Gesichtspunkte angelegt werden. Es ist nämlich zu wünschen, daß die Pharmakopöevorschrift für Neßler's Reagens folgende Bedingungen tunlichst erfüllt:

1. Die Vorschrift muß keine Variation in der Zusammensetzung des Reagenses zulassen.
2. Das Reagens muß eine Farbenstärke hervorrufen, die mit dem Ammoniak- bzw. Ammoniumsalzgehalt proportional ist, und muß somit auch für quantitative kolorimetrische Bestimmungen geeignet sein.
3. Durch das Reagens sollen auch sehr geringe Mengen von Ammoniak bzw. Ammoniumsalzen nachgewiesen werden können.
4. Eine Variation in der angewandten Menge des Reagenses soll in weiten Grenzen möglich sein, ohne daß die Empfindlichkeit herabgedrückt wird.

Von diesen Gesichtspunkten aus hat Verfasser durch Vergleich mit einigen in moderner Zeit gebrauchten Vorschriften gesucht, die Nachteile der Pharmakopöevorschriften zu eliminieren und somit zu einer befriedigenden Modifikation zu gelangen. In den unten mitgeteilten Resultaten der Untersuchung ist von eigenen Versuchslösungen nur die empfindlichste aufgenommen, welche demnach für die Arzneibücher vorgeschlagen wird; dieselbe weicht in der Zusammensetzung von der von Frerichs und Mannheim vorgeschlagenen nicht wesentlich ab. Dagegen werden die Eigenschaften einiger Pharmakopöevorschriften mitgeteilt, auch wenn sie recht minderwertig sind, in der Absicht, zu zeigen, wie nachteilig ein Ueberschuß des einen oder des anderen Neutralsalzes die Empfindlichkeit der Reaktion beeinflußt und wie verschieden streng die Forderungen der Arzneibücher auf Wasser, Hexamethylentetramin usw. in bezug auf Ammoniak bzw. Ammoniumsalze sind.

Die Vergleichsuntersuchungen sind mit einem modernen Krüß'schen Kolorimeter vorgenommen, und die Farbenintensitäten der verglichenen Lösungen sind direkt in der Flüssigkeitshöhe derartig ausgedrückt, daß die größte Farbstärke mit dem höchsten Stand (100) der Zylinder bezeichnet ist. Die Abflußröhren der Zylinder waren durch Gummischläuche mit Trichtern verbunden, wodurch der Abfluß oder Zufluß in dem Augenblicke, wo die Trennungslinie des Gesichtsfeldes verschwindet, unterbrochen werden konnte, und somit die Einstellung der Flüssigkeiten in Farbenkoinzidenz erleichtert wurde. Von den zwei jedesmal in Arbeit genommenen Vergleichslösungen wurde somit die schwächste bis auf Stand 100 gefüllt und die Farbstärke derselben mit dem Stande der stärkeren bezeichnet.

Der Bericht umfaßt folgende Herstellungsvorschriften:

1. Kubel-Tiemann = D. A.-B. V = Pharmacopoea Helvetica: 5 g KJ in 5 g sied. W., konz. $HgCl_2$-Lösung bis zum verbleibenden Niederschlag (2—2,5 g $HgCl_2$). Ad Filtrat 15 g KOH in 30 g W., dann W. ad 100 ccm; dann 0,5 g der $HgCl_2$-Lösung.

2. The Pharmacopoeia of U.S.A.: 5 g KJ in 5 ccm W., gesättigte $HgCl_2$-Lösung bis zum verbleibenden Niederschlag, 15 g KOH, nach Lösung 0,5 ccm der $HgCl_2$-Lösung, W. ad 100 ccm.

3. The British Pharmacopoeia: 3,5 g KJ und 1,25 g $HgCl_2$ in 80 ccm W., gesättigte kalte $HgCl_2$-Lösung, bis zum verbleibenden roten Niederschlag, 12 g NaOH, ein wenig der $HgCl_2$-Lösung, W. ad 100 ccm.

4. Pharmacopoea Danica = Ph. Svecica = Ph. Fennica: KJ (1 : 10) tropfenweise ad $HgCl_2$ (1 : 20) bis zur Lösung, dann 2 Vol. Natronlauge (10%).

5. Wingård = vorstehend mit Zusatz von $HgCl_2$, tropfenweise ad deutlichem Ueberschuß von HgJ_2, vor dem Alkalizusatze.

6. Beythiens Handbuch[1]): 5 g HgJ_2, mit W. ausgerieben, ad 2,5 KJ in 5 g W., dann W. ad 37,5 g, nach Lösung 30 g 33%iger Natronlauge.

7. L. W. Winkler: 10 g HgJ_2, mit W. verrieben, ad 5 g KJ, in W. gelöst, dann kalte Lösung von 20 g NaOH in den Rest des 100 ccm betragenden W.

8. Gulick: 2 g KJ und 3 g HgJ_2 in etwa 3 ccm W., kalte Lösung von 8 g NaOH, W. ad 100 ccm.

9. Frerichs und Mannheim: 2,5 g KJ und 3,5 g HgJ_2 in 3 g W., dann 100 g 15%iger Kalilauge.

10. Eigener Vorschlag: 2 g KJ und 3,5 g verriebenes HgJ_2 in 3 ccm W., dann 60 ccm 5 N.-Kalilauge und W. ad 100 ccm.

Von diesen Herstellungsvorschriften enthalten 1 bis 5 Cl' in erheblicher Menge, 6 und 7 sind reich an $Hg^{\cdot\cdot}$ und verursachen leicht in der Reaktionsflüssigkeit eine krystallinische Ausscheidung von HgJ_2, welche außerdem die Ablesung erschweren kann, die Lösungen 8 und 9, welche von diesen neun Vorschriften sich im Gebrauche am günstigsten erwiesen haben, enthalten einen KJ-Gehalt, der die Empfindlichkeit unnötigerweise herabsetzt.

Die in den untenstehenden Tabellen mitgeteilten Vergleichsprüfungen wurden mit folgenden NH_3-Konzentrationen ausgeführt:

$^4/_{10}$	mg	NH_3	in	100	ccm	Lösung	$= 24.10^{-5}$	normal
$^1/_{10}$	„	„	„	100	„	„	$= 6.10^{-5}$	„
$^1/_{40}$	„	„	„	100	„	„	$= 1{,}5.10^{-5}$	„
$^1/_{160}$	„	„	„	100	„	„	$= 0{,}375.10^{-5}$	„

Die Versuchslösungen wurden stets so bereitet, daß je 100 ccm Ammoniaklösung mit 2 ccm des Neßler'schen Reagenses versetzt wurden, mit Ausnahme der in der Tabelle 3 mitgeteilten Proben, in welchen die Mengen des Reagenses so gewählt wurden, daß 100 ccm Gesamtlösung gleiche Normalität in bezug auf Alkali besaßen.

---

[1]) Beythien, Hartwich und Klimmer, Handbuch der Nahrungsmitteluntersuchung 1914, Bd. I, 881.

Tabelle 1.

Vergleich von Lösungen, welche dieselbe NH_3-Konzentration haben und auf je 100 ccm mit 2 ccm des Neßler'schen Reagenses versetzt sind.

Angewandtes Neßler'sches Reagens	Relative Farbstärke bei einer NH_3-Konzentration von				Farbe der in der 5. Kolumne erwähnten Reaktionslösungen
	$^4/_{10}$ mg in 100 ccm = 24.10^{-5} N.	$^1/_{10}$ mg in 100 ccm = 6.10^{-5} N.	$^1/_{40}$ mg in 100 ccm = $1{,}5.10^{-5}$ N.	$^1/_{160}$ mg in 100 ccm = $0.375.10^{-5}$ N.	
1. D. A.-B. V. = Ph. Helv.	89	92	76	26	schwach gelb
2. Ph. U. S. A.	86	89	62	23	schwach gelb
3. Ph. Brittanica	89	89	67	24	schwach gelb
4. Ph. Svec., Dan., Fenn.	77	77	48	—	farblos
5. Wingärd's Modif. von 4	82	90	70	30	schwach gelb
6. Beythien's Handb.	82	87	88	100	sehr deutlich gelb
7. Winkler	83	92	80	72	sehr deutlich gelb
8. Gulick	90	92	73	34	schwach gelb
9. Frerichs und Mannheim	94	94	100	51	deutlich gelb
10. Eigener Vorschlag	100	100	100	58	deutlich gelb

Tabelle 2.

Vergleich von Lösungen verschiedener NH_3-Konzentration, welche mit demselben Neßler'schen Reagens versetzt sind (auf je 100 ccm NH_3-Lösung 2 ccm des Reagenses).

Angewandtes Neßler'sches Reagens	Relative Farbstärke bei einer NH_3-Konzentration von			Relative Farbstärke bei einer NH_3-Konzentration von		
	$^4/_{10}$ mg in 100 ccm = 24.10^{-5} N.	$^1/_{10}$ mg in 100 ccm = 6.10^{-5} N.		$^1/_{10}$ mg in 100 ccm = 6.10^{-5} N.	$^1/_{40}$ mg in 100 ccm = $1{,}5.10^{-5}$ N.	
		gefunden	berechnet		gefunden	berechnet
6. Beythien's Handb.	100	27	25	100	38	25
7. Winkler	100	26	25	100	40	25
8. Gulick	100	25	25	100	32	25
9. Frerichs und Mannheim	100	25	25	100	29	25
10. Eigener Vorschlag	100	26	25	100	28	25

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß sich die fünf angewandten Reagenzlösungen alle gut eignen, wenn eine $^1/_{10}$ mg in 100 ccm enthaltende NH_3-Lösung mit einer viermal konzentrierteren Lösung verglichen wird. Der Grund, daß die Farbe der $1{,}5.10^{-5}$-normalen Lösungen so weit von einem Viertel der 6.10^{-5}-normalen abweicht, ist wohl darin zu suchen, daß die Eigenfarbe des Reagenses in so verdünnter Ammoniaklösung die Farbstärke beeinflußt.

Tabelle 3.

Vergleich von Lösungen,
welche dieselbe NH_3-Konzentration ($1{,}5 \cdot 10^{-5}$ N.) haben und mit so viel Reagens versetzt sind, daß sie gleiche Kaliumhydroxyd- bzw. Natriumhydroxyd-Normalität bekommen.

Angewandtes Neßler'sches Reagens	KOH bzw. NaOH Normalität im Reagens	KOH bzw. NaOH Normalität in der Reaktions-Lösung	ccm Reagens in 100 ccm Reaktions-Lösung	Relative Farbstärke der Reaktionslösungen
1. D. A.-B. V. = Ph. Helv.	2,7 n.	0,098 n.	3,6	94
2. Ph. U. S. A.	2,7 n.	0,098 n.	3,6	95
3. Ph. Brit.	3,0 n.	0,098 n.	3,3	90
4. Ph. Svec., Dan., Fenn.	1,67 n.	0,098 n.	5,9	82
5. Wingård's Modif. von 4	1,67 n.	0,098 n.	5,9	84
6. Beythien's Handb.	4,7 n.	0,098 n.	2,1	100
7. Winkler	4,9 n.	0,098 n.	2,0	90
8. Gulick	2,0 n.	0,098 n.	4,9	94
9. Frerichs und Mannheim	2,9 n.	0,098 n.	3,4	92
10. Eigener Vorschlag	3,0 n.	0,098 n.	3,3	100

Diese Untersuchungsresultate bestätigen sehr schön die Gültigkeit der oben gemachten theoretischen Auseinandersetzungen sowie die Bedeutung einer Berücksichtigung derselben bei der Herstellung des Reagenses. Daher muß der vom Verfasser gemachte Vorschlag (10) für die Arzneibücher zweckmäßiger angesehen werden als die übrigen in die Untersuchung eingezogenen Vorschriften. Aus diesem Grunde will Verfasser eine folgendermaßen lautende Pharmakopöevorschrift für Neßler'sches Reagens empfehlen: 2 g Kaliumjodid und 3,5 g feingeriebenes Quecksilberjodid werden mit 3 ccm Wasser geschüttelt, 60 ccm *Kalilauge (= 5-normal)[1]) werden zugesetzt und die Mischung mit Wasser auf 100 ccm verdünnt. Nach einigen Tagen wird die Flüssigkeit von gebildetem Niederschlag klar abgegossen oder durch Asbest filtriert.

Stockholm, Statens Farmaceutiska Laboratorium.

[1]) Für die schwedische Pharmakopöe hat Verfasser vorgeschlagen, daß die Säuren und Alkalien statt der ohnehin in allen Arzneibüchern üblichen Prozentkonzentration Normalkonzentrationen erhalten, und daß sie in solcher Verdünnung bereitet werden, daß die Lösungen, welche die Bezeichnung „dilutum" haben, 2-normal werden, die Lösungen dagegen, welche keine Verdünnungsbezeichnung hinter dem Namen führen, 5-normal werden, während der Zusatz „concentratum" für die in das Arzneibuch aufgenommenen starken Säuren des Handels vorbehalten werden kann. Es scheint dem Verfasser unerläßlich, daß die Arzneibücher auch in dieser Hinsicht die Entwickelung der Wissenschaft verwerten, da die gleiche Prozentkonzentration, z. B. die Zehnprozentigkeit für alle Acida diluta, überhaupt keinen Sinn mehr hat.

Mitteilung
aus der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Instituts
der Universität Kiel.

Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins.

Von Paul Horrmann.

12. Ueber das Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$.

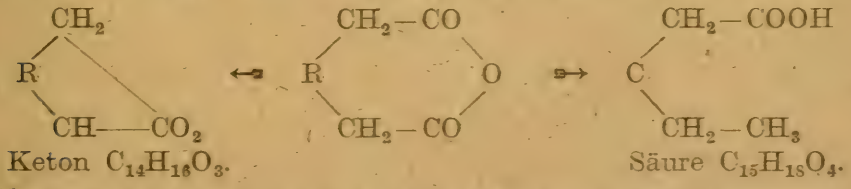
Von Friedrich Bischof.

(Eingegangen den 15. IV. 1921.)

Bei der Reduktion des Pikrotoxins mit Jodwasserstoff und Phosphor haben Forte und Oglialoro[1]) zuerst als gut charakterisiertes Produkt die einbasische Pikrotinsäure $C_{15}H_{18}O_4$ isoliert.

Später wies Angelico[2]) nach, daß diese Reduktion eine kompliziert verlaufende Reaktion ist. Er konnte feststellen, daß sich unter den neutralen Reduktionsprodukten ein Keton befand, dem auf Grund der Analyse des Oxims die Formel $C_{14}H_{16}O_3$ zukommt.

Um nun die gleichzeitige Entstehung der Pikrotinsäure $C_{15}H_{18}O_4$ und des Ketons $C_{14}H_{16}O_3$ bei der Reduktion der Pikrotoxinkörper mit Jodwasserstoff und Phosphor erklären zu können, geht er[3]) von der Voraussetzung aus, daß im Pikrotin und im Pikrotoxinin eine Säureanhydridgruppierung vorhanden ist. Unter dieser Annahme soll die Pikrotinsäure durch die reduzierende Wirkung der Jodwasserstoffsäure, das Keton $C_{14}H_{16}O_3$ dagegen durch die Fähigkeit der konzentrierten Säure, Wasser und Kohlendioxyd abzuspalten, entstehen. Er gibt den Vorgang durch folgendes Schema wieder:



Keton $C_{14}H_{16}O_3$. Säure $C_{15}H_{18}O_4$.

Es mag hier kurz auf die Arbeiten eingegangen sein, die Angelico mit dem Keton durchgeführt hat[4]).

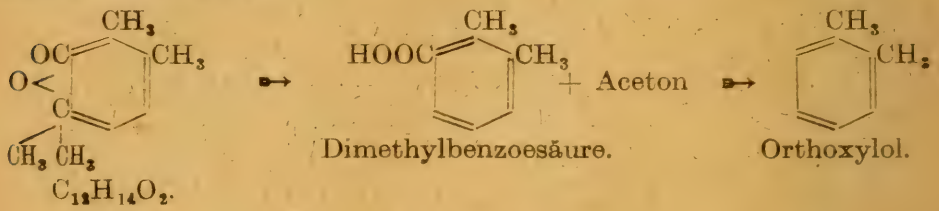
Mit alkoholischer Kalilauge wird der neutrale Körper $C_{12}H_{14}O_2$ gebildet. Diesen hat er mit Alkali geschmolzen und hierbei unter Abspaltungen von Aceton eine Dimethylbenzoesäure erhalten, deren Baryumsalz bei der trockenen Destillation Orthoxylol lieferte.

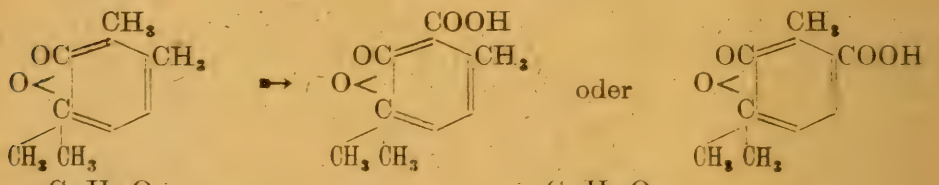
---

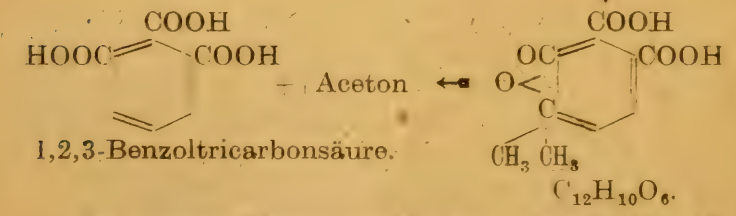
[1]) Oglialoro und Forte, Gazz. 21, II, 235 (1891).
[2]) Angelico, Gazz. 40, I, 396 (1910).
[3]) Angelico, Gazz. 41, II, 339 (1911); 42, II, 544 (1912).
[4]) Angelico, Gazz. 42, II, 544 (1912).

woraus er schließt, daß die beiden Methylgruppen des Benzoesäurederivates in Orthostellung zueinander stehen. Durch Oxydation der Verbindung $C_{12}H_{14}O_2$ mit Salpetersäure erhielt er zuerst eine einbasische Säure $C_{12}H_{12}O_4$, dann eine zweibasische Säure $C_{12}H_{10}O_6$ und aus der letzteren durch Schmelzen mit Kali die bekannte 1,2,3-Benzoltricarbonsäure neben Aceton.

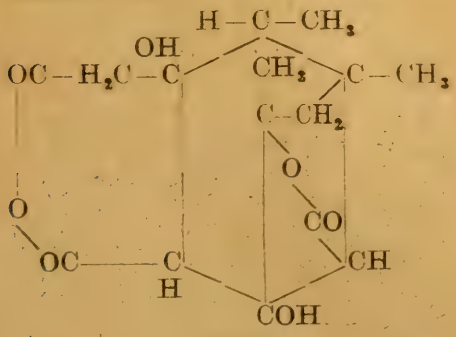
Die Verbindung $C_{12}H_{14}O_2$ ist demnach ein disubstituiertes Dimethylphthalid. Die angestellten Versuche lassen sich folgendermaßen formulieren:

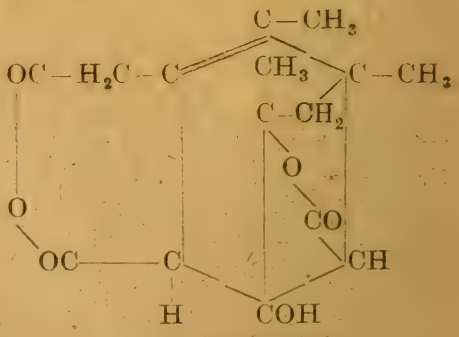






Aus diesen Versuchen folgert Angelico[1]), daß im Pikrotoxinin von den 6 Sauerstoffatomen 3 als Anhydrid, 2 als Lakton und 1 als Hydroxyl vorhanden sind; im Pikrotin, das ja ein Molekül Wasser mehr enthält, seien 2 Hydroxylgruppen anzunehmen. Die Formel der beiden Bitterstoffe stellen sich ihm folgendermaßen dar:

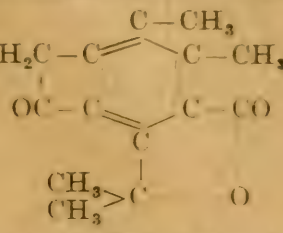

Pikrotin.


Pikrotoxinin.

[1]) Angelico, Gazz. 42, II, 544 (1912).

Wirken Säuren hierauf ein, so wird die Brücke gesprengt, aus dem Pikrotoxinin wird ein, aus dem Pikrotin werden zwei Moleküle Wasser abgespalten, und so aus den hydroaromatischen Körpern aromatische gebildet.

Macht man sich diese seine Anschauungen zu eigen und stellt für das mehrfach erwähnte Keton $C_{14}H_{16}O_3$ in Angelico's Sinne eine Konstitutionsformel auf, so kommt man zu folgendem Bilde:



In dieser Formel ist aber die Anzahl der Wasserstoffatome nicht 16, wie es das Keton $C_{14}H_{16}O_3$ verlangt, sondern sie beträgt nur 14. Daher können die Folgerungen Angelico's nicht richtig sein.

Das war die unmittelbare Veranlassung, das Keton $C_{14}H_{16}O_3$ einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen.

Es wurde zuerst nach dem Verfahren von Oglialoro und Forte[1]) dargestellt. Da aber die Ausbeute an reinem Keton nur sehr gering war, haben wir mit Vorteil die beim Kochen des Pikrotoxins mit Mineralsäuren resultierenden Säuren, die α-Pikrotinsäure und die Pikrotoxinsäure[2]), der Reduktion unterworfen.

Das aus dem Oxim regenerierte Keton wurde durch Destillation im Vakuum zum ersten Male rein dargestellt[3]).

Der Abbau des Ketons mit alkoholischer Kalilauge, der Angelico zu dem Körper $C_{12}H_{14}O_2$ geführt hat, bedurfte insofern der Aufklärung, als das zweite Spaltprodukt nachgewiesen werden mußte.

---

[1]) Oglialoro und Forte, Gazz. 21, II, 225 (1891).

[2]) Ann. 411, 299 (1916); 411, 302 (1916).

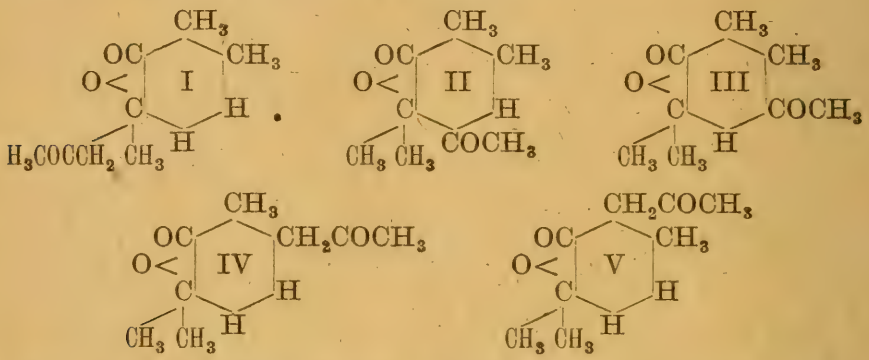
[3]) Während die Elementaranalyse des Ketons $C_{14}H_{16}O_3$ die theoretisch zu erwartenden Werte für Kohlenstoff und Wasserstoff gab, zeigten sich bei der Analyse der Stickstoff enthaltenden Derivate Schwierigkeiten, die sich auch bei anderen später zu beschreibenden Körpern einstellten. Bei der Kohlenwasserstoffbestimmung nach Liebig fanden wir bei diesen Verbindungen stets zu wenig Kohlenstoff und der Stickstoffwert war bei den Bestimmungen desselben nach Dumas ein viel zu hoher. Mitunter war er drei- bis viermal so hoch als der berechnete. In der Literatur findet man manche Beispiele dafür, daß die Dumas'sche Methode zur Bestimmung des Stickstoffes zu hohe Werte geben kann. Wir möchten auf die Erfahrungen verweisen von Nef, Ann. 310, 330 (1900); Guareschi und Grande, Zentralblatt 1898, II, 61; Wienhaus und von Oettinger, Ann. 397, 231 (1913); Scholl, Ann. 338, 17 (1904); Jacobsen und Hönigsberger, Ber. 36, 4100 (1903); Flamand und Prager, Ber. 38, 559 (1905). Wir haben daher den Stickstoff nach der Methode von Kjeldahl und den Kohlenstoff nach der von Messinger, Ber. 21, 2910 (1888), Ber. 23, 2756 (1890) bestimmt.

Es konnte festgestellt werden, daß es sich um Essigsäure handelt. Die Reaktion verläuft glatt, der Prozeß läßt sich mit Hilfe der Gleichung

$$C_{14}H_{16}O_3 + H_2O \rightarrow C_{12}H_{14}O_2 + CH_3COOH$$

formulieren.

Durch diesen Reaktionsverlauf ist der Beweis erbracht, daß die Carbonylgruppe in dem Keton $C_{14}H_{16}O_3$ an ein Methyl gebunden ist, denn anderenfalls könnte nicht Essigsäure als Spaltprodukt auftreten. Es sind, wenn man die von Angelico für die Verbindung $C_{12}H_{14}O_2$ angegebene Konstitutionsformel zugrunde legt, für das Keton fünf verschiedene Formeln möglich, je nach der Stellung des bei der Reaktion abgespaltenen Acetylrestes im Molekül des Dimethyl-dimethylphthalids:



Im weiteren Verlauf der Arbeit haben wir eine Reihe von Reaktionen angestellt, die wenigstens bis zu einem gewissen Grade einen Anhalt über die Stellung des Substituenten CH_3CO- gibt.

Es wurde zuerst versucht, mit Hilfe von Magnesiumjodmethyl aus dem Keton den tertiären Alkohol $C_{15}H_{20}O_3$ darzustellen und durch Wasserabspaltung aus diesem die ungesättigte Verbindung $C_{15}H_{18}O_2$ zu gewinnen, welche mit Ozon abgebaut werden sollte. Die Ausbeute an reinen Produkten blieb aber hinter unseren Erwartungen zurück, so daß wir uns genötigt sahen, einen anderen Weg einzuschlagen.

Wir stellten aus dem Keton die Isonitrosoverbindung $C_{14}H_{14}O_3NOH$ dar und versuchten diese nach den bekannten Vorschriften in das Diketon überzuführen. Die Oximinogruppe besitzt im vorliegenden Fall eine auffallend große Haftfestigkeit, denn die Versuche, sie abzuspalten, hatten keinen Erfolg.

Zu brauchbareren Resultaten führte die Oxydation der Isonitrosoverbindung sowohl mit ammoniakalischer Silberlösung als auch mit Salpetersäure. In beiden Fällen wird neben Essigsäure eine einbasische Säure der Formel $C_{12}H_{12}O_4$ erhalten. Die Reaktionen verlaufen also im Sinne der Gleichung:

$$C_{11}H_{11}O_2CNOH-COCH_3 \rightarrow CH_3COOH + C_{11}H_{11}O_2COOH.$$

Die $=NOH$-Gruppe ist in eine dem Carbonyl benachbarte Methylengruppe eingetreten. Demnach kommen nur die Formeln I, IV oder V für das Keton $C_{14}H_{16}O_3$ in Frage, da nur sie die Gruppierung $-CH_2COCH_3$ enthalten.

Eine Säure der Formel $C_{12}H_{12}O_4$ hat auch Angelico bei der Oxydation des Dimethyl-dimethylphthalids mit Salpetersäure erhalten. Da es möglich schien, daß diese mit dem Oxydationsprodukt des Isonitrosoketons identisch war, haben wir die Oxydation des Körpers $C_{12}H_{14}O_2$ durchgeführt. Die beiden Verbindungen sind aber verschieden, denn die Säure aus dem Dimethyl-dimethylphthalid krystallisiert aus Wasser in feinen Nadeln und hat den Schmelzpunkt 221°, während das Oxydationsprodukt des Isonitrosoketons bisher trotz vieler Bemühungen nicht krystallisiert erhalten werden konnte.

Zur weiteren Charakterisierung des Ketons $C_{14}H_{16}O_3$ haben wir Natriumhypochlorid auf dasselbe in der Kälte einwirken lassen. Wir gelangten auf diesem Wege zu einem Bromsubstitutionsprodukt der Formel $C_{14}H_{15}BrO_3$. Das Brom tritt in die Seitenkette in α-Stellung zur Carbonylgruppe und nicht in den Kern, das geht aus der Bildung eines halogenfreien Osazons der Formel $C_{14}H_{14}O_2(NNHC_6H_5)_2$ hervor. Durch Behandeln mit Zinkstaub und Ammonchlorid läßt sich das Brom wieder entfernen, und das Pikrotinketon wird quantitativ zurückgebildet.

Durch die Versuche ist bewiesen, daß im Pikrotinketon die Gruppierung $-CH_2COCH_3$ vorhanden ist. Dieser Forderung entsprechen nur die Formeln I, IV und V. Die Formel I ist sehr unwahrscheinlich, denn die bei der Oxydation des Isonitrosoketons gebildete Säure $C_{12}H_{12}O_4$ spaltet beim Erhitzen mit Kali Aceton ab, woraus geschlossen werden kann, daß sie den Isopropylrest enthält. Für das Keton bleibt demnach die Wahl zwischen den Formeln IV oder V. Keine von diesen läßt sich aber aus den von Angelico für das Pikrotin und das Pikrotoxinin aufgestellten Konstitutionsformeln ableiten. Es wird deshalb nötig sein, für die Bitterstoffe andere Formeln aufzustellen.

Experimenteller Teil.

Reduktion des Pikrotoxins mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor.

125 g Pikrotoxin werden mit 40 g rotem Phosphor und 400 g Jodwasserstoffsäure (1,7) 8 Stunden unter Rückfluß gekocht, die Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 1 l verdünnt und nach eintägigem Stehen die von der öligen Ausscheidung abgegossene Jodwasserstoffsäure mit Aether ausgezogen, der Aether zur Lösung des ausgeschiedenen Reaktionsproduktes verwandt.

Die ätherische Lösung wird nach dem Filtrieren mit Hilfe von schwefliger Säure vom Jod befreit, dann werden ihr mit Sodalösung die Säuren entzogen. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleiben 32 g, von denen 3 g mit Wasserdampf flüchtig sind. Die nicht flüchtigen Produkte werden mit Aether aufgenommen und nach dem Verjagen des Aethers im Vakuum destilliert. Unter einem Druck von 8 mm gehen bei 181—192° 20,5 g Rohketon über, während 8,3 g nicht unzersetzt flüchtig sind.

Aus der Sodalösung werden durch Schwefelsäure 51 g Säure gefällt, die beim Umkrystallisieren aus Aether 42,7 g Pikrotinsäure $C_{15}H_{18}O_4$ und 8 g ölige Säure geben.

Ausbeute an Reduktionsprodukten aus 125 g Pikrotoxin:

		% des Ausgangsmaterials	
Pikrotinsäure $C_{15}H_{18}O_4$	42,7 g	39	
Oelige Säure	8,0 g		
Neutraler mit Wasserdampf flüssiger Körper	3,0 g		
Pikrotoxinketon $C_{14}H_{16}O_3$ (roh)	20,5 g	21	rein 11,5
Destillationsrückstand	8,3 g		

Das Rohketon gibt 12,5 g Oxim, aus dem 11 g reines Keton resultieren.

Bei der Reduktion der α-Pikrotinsäure $C_{15}H_{20}O_8$ und der Pikrotoxinsäure $C_{15}H_{18}O_7$ ist das Resultat insofern günstiger, als wasserdampfflüchtige Produkte und ölige Säuren nur in geringer Menge entstehen, und außerdem ist das Rohketon von größerer Reinheit. Aus diesem Grunde haben wir das Pikrotoxin erst in die erwähnten Säuren durch Kochen mit 10%iger Schwefelsäure übergeführt und das resultierende Säuregemisch in der gleichen Weise verarbeitet wie das Pikrotoxin selbst.

Aus 80 g Pikrotoxin wurden nach Umlagerung in die Säuren und darauf folgende Reduktion erhalten:

		% des Ausgangsmaterials	
Pikrotinsäure $C_{15}H_{18}O_4$	32,0 g	45,5	
Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$ (roh)	17,8 g	28,8	rein 21
Destillationsrückstand	7,0 g	—	

Aus den 17,8 g Rohketon scheiden sich 15 g Oxim ab.

Das Oxim hat nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 212°.

Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl:
0,5691 g Substanz verbrauchen 23,15 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Berechnet für $C_{14}H_{17}O_3N$:	Gefunden:
N 5,7	5,7

Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$.

Aus dem Oxim kann durch Kochen mit 20%iger Schwefelsäure das Keton regeneriert werden. Es destilliert unter einem Druck von 8 mm bei 190° und bildet bei gewöhnlicher Temperatur eine zähe, farblose, schwer flüssige Masse, die nach längerem Stehen bei niederer Temperatur krystallisiert.

1. 0,1570 g Substanz gaben 0,4161 g CO_2 und 0,0982 g H_2O.
2. 0,1865 g Substanz gaben 0,4962 g CO_2 und 0,1165 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_3$:	Gefunden: 1.	2.
C 72,4	72,3	72,3
H 6,9	7,0	7,0

Das Semicarbazon des Ketons scheidet sich aus Alkohol in derben Prismen ab und schmilzt unter Zersetzung bei 216°.

Die Stickstoffbestimmung mußte nach Kjeldahl, die Kohlenstoffbestimmung nach Messinger ausgeführt werden.

0,1734 g Substanz verbrauchten 17,8 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.
0,2022 g Substanz gaben 0,4634 g CO_2.

Berechnet für $C_{15}H_{19}O_3N_3$:	Gefunden:
N 14,5	14,4
C 62,3	62,5

Spaltung des Pikrotinketons $C_{14}H_{16}O_3$ mit alkoholischer Kalilauge in $C_{12}H_{14}O_2$ und Essigsäure.

1,5 g Pikrotinketon werden mit 8 g konzentrierter methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht, die klare Lösung mit Wasserdampf destilliert.

Im Destillat scheidet sich der Körper $C_{12}H_{14}O_2$ in einer Menge von 0,9 g ab. Er hat nach dem Umkrystallisieren aus 60%igem Alkohol den Schmelzpunkt 77—78°. Aceton konnte in der übergehenden Flüssigkeit nicht nachgewiesen werden.

0,1559 g Substanz gaben 0,4335 g CO_2 und 0,1077 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{14}O_2$:	Gefunden:
C 75,8	75,8
H 7,4	7,7

Der Destillationsrückstand wurde mit Schwefelsäure angesäuert und von neuem mit Wasserdampf destilliert. Die übergehende flüchtige Säure konnte als Essigsäure mit Hilfe des Silbersalzes identifiziert werden.

1. 0,1789 g Substanz gaben 0,0934 g CO_2; 0,0339 g H_2O und 0,1157 g Ag.
2. 0,0701 g Substanz gaben 0,0456 g Ag.

Berechnet für $CH_3.COOAg$:	Gefunden: 1.	2.
C 14,4	14,2	—
H 1,8	2,1	—
Ag 64,7	64,7	65,0

Einwirkung von Grignard's Reagens auf das Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$.

Zu einer aus 0,36 g Magnesium, 2,1 g Jodmethyl und absolutem Aether hergestellten Lösung von Methylmagnesiumjodid läßt man in Wasserstoffatmosphäre, unter steter Kühlung mit Eis und ständigem Umschütteln, eine Lösung von 2,5 g Pikrotinketon in 10 g absolutem Aether tropfen. Jeder einfallende Tropfen verursacht einen weißen Niederschlag. Nach Beendigung der Reaktion läßt man 12 Stunden stehen und gibt dann so viel Eisstückchen und verdünnte Schwefelsäure zu, bis sich der Niederschlag löst und sich zwei Schichten bilden. Diese trennt man im Scheidetrichter, äthert die wässerige Lösung noch einige Male aus, schüttelt den Aether zur Entfernung geringer Mengen Jods mit Thiosulfatlösung bis er farblos ist, trocknet ihn mit Magnesiumsulfat und destilliert ihn ab. Der Rückstand wird mit Wasserdampf destilliert, wobei wenig Oel übergeht, das Brom in Eisessig stark entfärbt.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wird mit Aether ausgezogen. Nach dem Verdampfen desselben hinterbleibt eine gelbe, zähe Masse.

1. 0,1274 g Substanz gaben 0,3372 g CO_2 und 0,0915 g H_2O.
2. 0,1763 g Substanz gaben 0,4622 g CO_2 und 0,1258 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{20}O_3$:	Gefunden: 1.	2.
C 72,5	72,2	71,4
H 8,1	8,0	8,0

Um den tertiären Alkohol in reinem Zustand zu erhalten, wurde ein Teil desselben im Vakuum fraktioniert. Er zersetzte sich bei 12 mm Druck und 191°. Beim Destillieren spaltete sich Wasser ab, und das Destillat entfärbte Brom in Eisessig. Es scheint also zum Teil die ungesättigte Verbindung entstanden zu sein. Diese Annahme bestätigt sich durch eine Analyse dieses Produktes, die einen Mittelwert zwischen dem tertiären Alkohol und der ungesättigten Verbindung gibt.

0,1391 g Substanz gaben 0,3888 g CO_2 und 0,1113 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{20}O_3$:	$C_{15}H_{18}O_2$:	Gefunden:
C 72,5	78,2	76,2
H 8,1	7,8	9,0

Zur vollständigen Zersetzung des tertiären Alkohols wurde ein Teil desselben mit wasserfreier Oxalsäure gekocht und dann mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat entfärbte Brom in Eisessig sehr stark.

0,1763 g Substanz gaben 0,4622 g CO_2 und 0,1258 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_2$:	Gefunden:
C 78,3	77,4
H 7,8	8,0

Isonitrosopikrotinketon $C_{11}H_{11}O_2CNOHCOCH_3$.

0,4 g Natrium werden in 7 ccm absolutem Alkohol gelöst und hierzu unter Kühlung 2 g Amylnitrit gegeben. Zu der eiskalten Mischung fügt man eine Lösung von 4 g Pikrotinketon in 2 g absolutem Alkohol. Die Flüssigkeit färbt sich während der Reaktion dunkelbraun. Nach einigen Stunden wird mit wenig Wasser und Aether versetzt, die wässerige Lösung vom Aether getrennt und aus ihr durch Einleiten von Kohlendioxyd oder durch Ansäuern mit verdünnter Essigsäure das Isonitrosoketon abgeschieden. Ausbeute 2,8 g. Nach öfterem Umkrystallisieren wird es rein weiß und schmilzt bei 215°. Es ist leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Essigester, Chloroform, löslich in Benzol und Aether, so gut wie unlöslich in Wasser und Ligroin.

Bestimmungen nach Messinger und Kjeldahl.

1. 0,2197 g Substanz verbrauchten 8,9 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.
   0,1922 g Substanz gaben 0,4476 g CO_2.
2. 0,1533 g Substanz verbrauchten 6,1 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.
   0,1592 g Substanz gaben 0,3752 g CO_2.

Berechnet für $C_{14}H_{15}O_4N$:	Gefunden: 1.	2.
C 64,3	63,5	64,3
N 5,4	5,7	5,6

Das Semicarbazon des Isonitrosoketons zersetzt sich bei 249°. Es ist löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und so gut wie unlöslich in Wasser, Aether, Ligroin, Benzol, Essigester und Chloroform.

1. 0,1304 g Substanz gaben 0,2701 g CO_2 und 0,0652 g H_2O.
   0,1286 g Substanz entwickelten 19.8 ccm Stickgas bei 766 mm Druck und 14°.
2. 0,0998 g Substanz entwickelten 14.7 ccm Stickgas bei 770 mm Druck und 14°.

Berechnet für $C_{15}H_{18}O_4N_4$:	Gefunden: 1.	2.
C 56,6	56,5	—
H 5,7	5,6	—
N 17,6	18,2	17,6

Das Phenylhydrazon des Isonitrosoketons ist leicht löslich im Aceton, Essigester, Methylalkohol, Chloroform, löslich in Alkohol und Essigsäure und so gut wie unlöslich in Ligroin.

Es krystallisiert aus Benzol in glänzenden Blättchen, die ein Molekül Krystallbenzol enthalten, aus Alkohol umkrystallisiert, schmilzt es bei 220°.

0,1704 g Substanz gaben 0,4270 g CO_2 und 0,0936 g H_2O.
0,1304 g Substanz gaben 13,0 ccm Stickgas bei 760 mm Druck und 17°.

Berechnet für $C_{20}H_{21}O_3N_3$:	Gefunden:
C 68,4	68,3
H 6,0	6,1
N 11,9	11,6

Das Oxim der Isonitrosoverbindung krystallisiert aus Alkohol in feinen Nädelchen. Schmelzpunkt 192°.

Die Kohlenstoffbestimmung wurde nach Messinger, die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ausgeführt.

0,1483 g Substanz gaben 0,3308 g CO_2.
0.1303 g Substanz verbrauchten 9.5 ccm $^1/_{10}$-N.-HCl.

Berechnet für $C_{14}H_{16}O_4N_2$:	Gefunden:
C 60,8	60,8
N 10,2	10,2

Das Benzoylderivat des Isonitrosoketons ist leicht löslich in Benzol, Aceton, Essigester, Chloroform; löslich in Alkohol und Methylalkohol und so gut wie unlöslich in Wasser und Ligroin.

Der Körper schmilzt bei 178—182°. Der Schmelzpunkt wird auch durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol nicht verändert.

1. 0,1495 g Substanz gaben 0,3778 g CO_2 und 0,0708 g H_2O.
2. 0,2209 g Substanz gaben 0,5566 g CO_2 und 0,1068 g H_2O.

Berechnet für $C_{21}H_{19}O_5N$:	Gefunden: 1.	2.
C 69,0	68,9	68,7
H 5,2	5,3	5,4

Versuche zur Darstellung des Diketons aus dem Isonitrosopikrotinketon.

I. 1 g Isonitrosopikrotinketon, in Eisessig gelöst, wurde allmählich mit einer Lösung von 0,39 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Nach einiger Zeit fiel ein Niederschlag aus, der sich als Ausgangsmaterial erwies.

II. 1 g Isonitrosopikrotinketon wurde am Rückflußkühler mit 10 g 20%iger Schwefelsäure gekocht. Nach dem Erkalten und Abfiltrieren war am Ausgangsmaterial keine Veränderung wahrzunehmen.

III. 1 g Isonitrosopikrotinketon wurde im Bombenrohr bei 100° 3 Stunden mit 4 ccm konzentrierter Salzsäure erhitzt. Auch hierbei wurde das Keton nicht angegriffen.

Oxydation des Isonitrosopikrotinketons mit ammoniakalischer Silberlösung und mit Salpetersäure.

2,6 g Isonitrosopikrotinketon werden mit ammoniakalischer Silberlösung (bereitet aus 13,6 g Silbernitrat, 1 l Wasser, 20 g Natronlauge von 25% und 52 ccm Ammoniakflüssigkeit) zuerst durch Stehen in der Kälte und darauf folgendes Erwärmen auf dem Wasserbade oxydiert.

Die vom ausgeschiedenen Silber durch Filtrieren befreite Lösung wird mit Schwefelsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat wurde die bei der Oxydation gebildete Essigsäure in bekannter Weise als Silbersalz abgeschieden und dieses analysiert.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wird mit Aether erschöpfend ausgezogen. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt eine gelbliche, zähe Masse in einer Menge von 1 g, welche trotz vieler Bemühungen nicht zur Krystallisation zu bringen war. Sie wurde daher, um sie in eine analysierbare Form überzuführen, als Silbersalz abgeschieden.

0,1839 g Substanz gaben 0,2951 g CO_2, 0,0555 g H_2O u. 0,0601 g Ag.

Berechnet für $C_{11}H_{11}O_2.COOAg$:		Gefunden:
C	44,0	43,8
H	3,4	3,4
Ag	33,0	32,7

Die Oxydation des Isonitrosoketons mit Salpetersäure führt zu dem gleichen Ergebnis.

Aus der nach der Oxydation durch Wasserdampfdestillation gewonnenen Flüssigkeit fällt Silbernitrat den schuppigen Niederschlag von Silberacetat.

Bei der Aufarbeitung des Destillationsrückstandes gelang es auch hier nicht, die Säure $C_{12}H_{12}O_4$ krystallinisch zu erhalten. Die Analyse des Silbersalzes ergab die folgenden Zahlen:

0,1799 g Substanz gaben 0,2902 g CO_2, 0,0561 g H_2O u. 0,0596 g Ag.

Berechnet für $C_{11}H_{11}O_2.COOAg$:		Gefunden:
C	44,0	44,0
H	3,4	3,5
Ag	33,0	33,1

Oxydation des Körpers $C_{12}H_{14}O_2$ mit Salpetersäure.

3,5 g $C_{12}H_{14}O_2$ werden mit 35 ccm Salpetersäure (1.32 spez. Gew.) 8 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten scheiden sich 2.8 g ab, von denen beim Behandeln mit Sodalösung 2 g ungelöst bleiben. Der Rückstand erwies sich als Ausgangsmaterial.

Die Karbonatlösung wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Nach längerem Stehen fällt ein weißer, krystallinischer Körper in einer Ausbeute von 0.8 g aus. Er wird aus Wasser umkrystallisiert und schmilzt dann bei 221°.

1. 0,1448 g Substanz gaben 0,3471 g CO_2 und 0,0745 g H_2O.
2. 0,1342 g Substanz gaben 0,3221 g CO_2 und 0,0675 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{11}O_2.COOH$:		Gefunden: 1.	2.
C	65,5	65,4	65,4
H	5,5	5,8	5,6

Einwirkung von Natriumhypobromit auf das Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$.

α-Brompikrotinketon $C_{14}H_{15}O_3Br$.

25,6 g Brom werden unter Eiskühlung in 80 ccm 5 n-Natronlauge gelöst und hierzu 4 g Keton gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden auf der Maschine geschüttelt, wobei sich das zähe Keton in eine leichter flüssige Masse verwandelt. Die Flüssigkeit wird alsdann mit Aether ausgezogen. Nach dem Verdampfen desselben hinterbleibt ein zum Teil fester, zum Teil öliger Rückstand, der halogenhaltig ist und stark nach Bromoform riecht. Er wird in wenig Alkohol gelöst, wobei 1,6 g eines festen halogenhaltigen Körpers ausfallen, der sich nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol in derben Nadeln abscheidet und bei 145° schmilzt.

1. 0,1489 g Substanz gaben 0,2942 g CO_2, 0,0658 g H_2O, 0,0384 g Br.
2. 0,1650 g Substanz gaben 0,3252 g CO_2, 0,0735 g H_2O, 0,0421 g Br.
3. 0,1223 g Substanz gaben 0,0737 g AgBr.

Berechnet für $C_{14}H_{15}O_3Br$:		Gefunden: 1.	2.	3.
C	54,0	53,9	53,8	—
H	4,9	4,9	5,0	—
Br	25,7	25,8	25,5	25,6

Ersetzt man das Brom in dieser Verbindung durch Wasserstoff, so wird das Pikrotinketon $C_{14}H_{16}O_3$ zurückgebildet.

Osazon des α-Brompikrotinketons $C_{26}H_{26}O_2N_4$.

0,5 g α-Brompikrotinketon werden in 5 g 50%iger Essigsäure gelöst, dazu 0,68 g frisch destilliertes Phenylhydrazin und 0,52 g Natriumacetat gegeben und die Mischung 1½ Stunde im Wasserbade erhitzt. Während des Erhitzens scheidet sich ein gelber Körper in einer Ausbeute von 0.3 g ab, der filtriert und mit verdünnter Essigsäure gewaschen wird.

Er ist leicht löslich in Chloroform; löslich in Benzol, Aceton, Essigester, wenig löslich in Alkohol, Methylalkohol, Ligroin, Essigsäure und so gut wie unlöslich in Wasser und Aether. Aus Alkohol scheidet er sich krystallinisch ab. Er schmilzt bei 204° unter Zersetzung.

0,1076 g Substanz gaben 0,2880 g CO_2 und 0,0599 g H_2O.
0,1375 g Substanz entwickelten 15,6 ccm Stickgas bei 763 mm Druck und 20°.

Berechnet für $C_{26}H_{26}O_2N_4$:	Gefunden:
C 73,2	73,0
H 6,1	6,2
N 13,1	13,0

Mitteilung aus dem Institut für angewandte Botanik, Hamburg, Direktor Prof. Dr. A. Voigt.

Die Verwendung der Copernicia cerifera Mart., mit einem Beitrag zur anatomischen Kenntnis von deren Wurzel, Frucht und Samen.

Von Dr. C. Hahmann.

(Eingegangen den 15. V. 1921.)

Die Wachspalme, *Copernicia cerifera* Martius, ist eine unserer nutzbringendsten Palmen. Ihr Verbreitungsgebiet ist Südamerika und wird nach Zimmermann[1]) durch die Staaten Ceará, Maranhao, Matto Grosso und Bahia begrenzt. Martius[2]) gibt in seiner Flora brasiliensis u. a. auch eine Verbreitungszone dieser Palme in seiner Uebersichtskarte an. Früher war die Palme unter den Bezeichnungen Corypha cerifera Virey, Corypha cerifera Arruda da Camara, Arrudaria cerifera Macedo[3]) bekannt. Erst Martius gab

[1]) Zimmermann, A., Die Wachspalme, Der Pflanzer III., 1907, No. 1, S. 192 f.

[2]) Martius, Flora Brasiliensis, Vol. III, Pars II, Monachii 1878—1882, Tafel 134; vgl. auch Beccari, O., La copernicia cerifera in Riviera ed una nuova specie di Livistona Webbia 1910, S. 295 ff. und Webbia 1907, S. 1 ff.*). Die mit * gekennzeichnete Literatur konnte trotz eifrigster Bemühung nicht im Original erhalten werden.

Wiesner, J. von, Die Rohstoffe des Pflanzenreichs I., Leipzig 1914, 3. Aufl., S. 710 (Literatur) und

Grisebach, A., Die Vegetation der Erde nach ihrer klimatischen Anordnung II., Leipzig 1872, S. 404 u. 411.

Müller, K., Die amerikanischen Wachspalmen, Die Natur 1890, 39. Bd., S. 246.

[3]) Tschirch, A., Handbuch der Pharmakognosie II., 1, Leipzig 1912, S. 734.

ihr zu Ehren des großen Forschers Copernicus den jetzt gebräuchlichen Namen. Die erste Beschreibung der Palme lieferte im Jahre 1810 der brasilianische Botaniker Arruda. Von den eingeborenen Namen seien erwähnt: Carnahyba, Caranda, Carnanahyba, Caranaüve, Carnaüba, Carnaiba, Carnauba, Palma negra, Carnabuba, Carandahi und Carandaý[1]).

Eine Literaturzusammenstellung über die Wachspalme gibt Zimmermann[2]). Er geht jedoch nur auf Boden, Klima und Verwendung der Pflanze ein. Die Anatomie wird nicht berücksichtigt. Auch in der mir sonst vorliegenden Literatur sind nirgends anatomische Studien, im besonderen der Wurzel der Copernicia vorhanden, weshalb im folgenden eine kurze Anatomie der Wurzel, der Früchte und Samen und eine Mikroskopie des Café de Carnauba gegeben werden soll.

Bevor ich jedoch auf die eigentliche Anatomie selbst eingehe, gebe ich in Kürze einen Ueberblick über die Literaturangaben, über die Verwendung der Copernicia, soweit sie für mich erreichbar waren.

Verwendung: Das wichtigste Produkt der Wachspalme ist das seit 1845 im europäischen Handel aufgetretene, von den Blättern gewonnene Wachs, Carnauba- oder Carnahuba-Wachs, Ceara-Wachs, Cire de Carnauba, Carnauba wax, Cera di carnauba, Cera carnauba, Cera foliorum, Cera Palmarum, Cire de Carnahuba, Carandawachs, Palmenwachs, Palma negra-Wachs. Ueber Gewinnung, Produktion und Chemie des Carnaubawachses gibt es sehr zahlreiche Literaturangaben, die in den Werken von Zimmermann, Zörnig, Wehmer[3]), Wiesner und Tschirch zusammengestellt

---

[1]) Hierzu vgl. Seemann, B., Die Palmen, Leipzig 1857, S. 127.
Kerchove de Denterghen, O. de, Les Palmiers, Paris 1878, S. 281.
Barbosa Rodrigues, J., Palmae Mattogrossenses, Rio de Janeiro 1898, S. 1—2 und Palmae Novae Paraguayenses, Rio de Janeiro 1899, S. 1.
Hartwich, C., Die neuen Arzneidrogen aus dem Pflanzenreich, Berlin 1897, S. 112.
O Brasil, Vol. I, Rio de Janeiro 1907, S. 183.
Venturi, S. und Lillo, M., Contribucions al Conocimiento de los arboles de la Argentina, Buenos Aires 1910, S. 78.
Zörnig, H., Arzneidrogen II., Leipzig 1911, S. 40.
Tschirch, A., 1912 a. a. O., S. 734.

[2]) Zimmermann, A., 1907 a. a. O., S. 191—195.

[3]) Wehmer, C., Die Pflanzenstoffe, Jena 1911, S. 71; vgl. hierzu noch: Sigaud, Flora 1844, XXVII., 1. Bd., S. 191.
Lewy, Flora 1845, XXVIII., S. 216.
Blumenbach, W. C. W., Handbuch der technischen Materialwarenkunde, Pesth 1846, S. 561.
Schwarzkopf, S. A., Lehrbuch der Drogenwarenkunde, Leipzig 1855, S. 513.
Peckolt, Th., Ueber Heilmittel Brasiliens, Arch. d. Pharm. 93, 1858, S. 115 ff.
Zeitschrift des Allgem. Oesterr. Apotheker-Vereins VI., Wien 1868, S. 290.

sind, so daß ich hierauf nur zu verweisen und sie zu ergänzen nötig habe. (Kosteletzky u. a. erwähnen im Stamm der Copernicia ein harzartiges Wachs, weshalb dieser angezündet wie eine Fackel

---

Philipp, Indust.-Bl. XII., 1875, No. 25, S. 225.
Morgan, Pharm. Journ. and Transact. Ser. 3, Vol. 6, 1876, S. 745.
Meyer, Ueber den Japantalg, Arch. d. Ch. 1879, 215. Bd., S. 102.
Villafranca, Les plantes utiles du Brésil, Paris 1880.
Beckurts, H., Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmazie und Toxikologie XVI., Göttingen 1881, S. 89/90*.
Luerssen, Ch., Med. pharm. Bot. II., Leipzig 1882, S. 344.
Christy, Th., New commercial plants and drugs, No. 6, London 1882, S. 70.
Luerssen, Ch., Grundzüge der Botanik, Leipzig 1885, S. 65 u. 440.
Hall, C., Wachsuntersuchungen, Ann. d. Chem. CCXXIII., S. 269; CCXXIV., S. 235; CCXXXV., S. 106.
The Pharmacology of the newer Materia medica, Detroit 1889, S. 140.
Moeller, Jos., Lehrbuch der Pharmakognosie. Wien 1889, S. 430.
Engler-Prantl, Die natürlichen Pflanzenfamilien II., 3, Leipzig 1889, S. 37.
Die Natur 1890, S. 246.
Planchon, G. und Collin, E., Les drogues simples d'origine végétale, Paris 1895, S. 140.
Jackson, J. R., Palms and their products, Pharm. Journ., London 1896, Series IV, 3, S. 484.
Gissern, B., Die amerikanische Carnaubapalme und die Gewinnung des Carnaubawachses, Seifens.-Ztg. XXVIII., 1901, S. 581ff.
de Almeida, L., Plantas Ceriferas, Bol. da Agricultura 3. ser., No. 12, 1902, S. 809 f.
The Sealing Wax Palm (Copernicia cerifera), Agric. News (West Indies) II., 1903, S. 307.
Endlich, R., Zur Kenntnis der Holzgewächse des Parana-Paraguaystromgebiets, Notizbl. d. Kgl. Botan. Gartens u. Mus. zu Berlin 1903, No. 31, S. 45.
Poisson, J., Journ. d'Agric. tropic. 1904, S. 132.
O Brasil, I., 1907 a. a. O., S. 184 ff. (hier auch Statistiken über Wachsgewinnung und Ausfuhr).
Wax excreting palms, The tropic. Agric. and Mag., Vol. XXXI. 1908, S. 515, vgl. auch Agric. News, VII., No. 165, 1908.
La Palmier à cire dite cire de Carnauba, La Quinzaine coloniale XII., 1908, S. 203.
Carnauba wax, The Tropical Agricult. and Magaz. XXX., 1908, S. 113 f.
Labroy, O., Le carnauba (Cop. cerifera Mart.), Journal d'Agricult. tropic. X., 1910, S. 173 ff.
Pöschl, V., Grundzüge der wissenschaftlichen Drogenkunde, Berlin 1917, S. 238.
Franke, E., Kaffee, Kaffeekonserven und Kaffeesurrogate, Wien u. Leipzig 1920, Chem. techn. Bibl. Bd. 297, S. 172 ff.
Bolis, A., Die rationelle Herstellung von Schuhcremen, L'Ind. Saponiera 18, 87*.

brenne[1]).) Verwandt wird das Wachs[2]) in Brasilien und England zur Kerzenbereitung, als Ersatz des Bienenwachses, ohne diesem aber gleichwertig zu sein, zur Herstellung von Phonographen- und Grammophonwalzen, von Putzseife für gelbes Leder (Patronentaschen und Sattelzeug), zum Glänzendmachen von Sohlleder und zur Fabrikation von Fußbodenwachs. Es gilt als vorzüglicher Rohstoff für die Siegellackfabrikation und wird bei der Herstellung von Wachspapier, Wachsstoffen und der sogenannten „schwedischen" Streichhölzer verwandt. In verschiedener Mischung wird es mit anderen Bestandteilen auch als Pflaster oder Salbe gegen viele Arten von Wunden benutzt.

Außer für die Wachslieferung kommen die Blätter noch für mannigfache andere Verwendung in Betracht[3]), in der Hauptsache zum Dachdecken oder zur Herstellung von Hüten für die Landbevölkerung Brasiliens, Matten, Körben, Kleidungsstücken, Stricken, Seilen, Bindfaden, Fischnetzen, Hängematten und Papier oder zur Matratzen- und Kissenfüllung. Aus der Asche des Strohes gewinnt man eine Art Seife. Aus den Blattrippen bindet man Besen. Schließlich liefern die Blätter auch noch eine „Tucum"-Faser[4]), sogenannte „Tucum de Carnauba", die äußerst widerstandsfähig gegen Feuchtigkeit ist. Bei Futtermangel verfüttert man die jüngeren Blätter

[1]) Kosteletzky, V. F., Allgem. med.-pharm. Flora I., Prag 1831, S. 302.

Winkler, E., Vollständiges Real-Lexikon der med.-pharm. Naturgeschichte und Rohwarenkunde I., Leipzig 1840, S. 421.

Martiny, E., Enzyklopädie der med.-pharm. Naturalien- und Rohwarenkunde, Quedlinburg u. Leipzig 1843, I., S. 174.

Pöschl, V., 1917, S. 238.

[2]) Vgl. Anmerk. 1 und Semler, H., Die tropische Agrikultur I., S. 657—662, Wismar 1886.

Die Natur 1890; vgl. auch Morong, Copernicia cerifera Mart., Bull. of Pharm. 1892, S. 12*.

Tropenpflanzer 1904, S. 521; 1902, S. 256; 1901, S. 521 f.

Mueller, F. von, Select extra tropical plants, Melbourne 1888, S. 111.

Revue des cultures coloniales, Paris 1902, Tome XI, S. 187.

Oakenfull, J. C., Utilisation de la Copernicia cerifera (nach Bullet. du bureau des renseignements agric. et des malad. des plantes). Rome 1911, No. 1, S. 651 f.

Fesca, M., Der Pflanzenbau in den Tropen und Subtropen II. Berlin 1907, S. 193 f.

Carnauba wax (Copernicia cerifera Mart.), The Supplement to the tropic. Agricult. and Magaz. II., 1908, S. 90.

Pynaert, L., De nuttige palmen, De Indische Mercuur XXXV., 1912, No. 3, S. 41—43.

[3]) Hierzu vgl. Peckolt 1858; Ztschr. d. Allgem. Oesterr. Apotheker-Vereins 1868; Morgan 1876; Beckurts 1881; Christy 1882; Semler 1886; Mueller 1888; Engler-Prantl 1889; Newer Materia medica 1889; Un arbre précieux. (Revue scientifique 9., 1899, S. 569); Trop. Pfl. 1902; Revue des cultures coloniales 1902; Endlich 1903; Agric. News 1903; The carnauba tree (The tropic. Agricult. and Magazin. Colombo 1906, Vol. XXV, S. 814 f.); O Brasil, I., 1907; Fesca 1907; Oakenfull 1911.

[4]) „Tucum"-Faser liefern auch Astrocaryum- und Bactrisarten.

in zerschnittener Form grün an Pferde und Rinder. Die auf bestimmte Weise präparierten Blattstengel werden als Flügel zu Windmühlen benutzt, ihre weiche zartfaserige Marksubstanz liefert eine Art Korkersatz. Die Blatt- und Gipfelknospe, die jüngsten Organe, führen den Namen Palmito oder Palmkohl[1]), der allerdings bei Copernicia nur geringe Größe hat. Er ist eine beliebte und nahrhafte Speise und enthält große Mengen von Fecula, die dem Sago sehr ähnlich ist. Die junge Krone dient auch zur Darstellung von Wein, Essig und einer zuckerartigen Substanz. Die hierbei gewonnenen Abfälle werden als Viehfutter benutzt.

Mannigfache Verwendung findet auch der Stamm in seinen Teilen[2]). Das Holz ist vorzüglich als Bau- und Tischlerholz. Es ist sehr hart, von gelblichroter Farbe, von schwarzen Adern durchzogen und nimmt eine schöne Politur an. Nach Semler soll es allerdings, dem Wetter ausgesetzt, in 10—15 Jahren verrotten. Andererseits aber wird es von Insekten, wie Bohrwürmern u. a. verschont und hält sich sehr lange Zeit im Seewasser. Das Holz ist sehr leicht brennbar und wird deshalb nach Peckolt (1858, S. 117) erst einige Tage im Meerwasser oder in einer Salzlösung eingeweicht. Es findet auch Verwendung zu Häuserbau, Luxusartikeln, Musikinstrumenten, Spazierstöcken, zu Verschalungen und Furnierzwecken, zu Gartenzäunen, Telegraphenstangen und Windmühlen, vornehmlich auch zu Dachrinnen, Wasserleitungen und Pumpen, sowie zu Kai- und Hafenanlagen. Nach Endlich unterscheiden die Eingeborenen beim Holz der Carandaýpalme drei Varietäten: eine schwarze, eine rote und eine weiße Carandaý. Hierbei handelt es sich jedoch wahrscheinlich nur um drei verschiedene Altersstufen der Copernicia cerifera Mart. und nicht um zwei andere Spezies. Der Stamm liefert andererseits starke Fasern von schönem Glanz und in seinem zartfaserigen Innern ein gutes Surrogat für Kork. Aus ihm gewinnt man fernerhin auch ein der Maizena oder dem Sago ähnliches Mehl „Farinha", sowie eine Flüssigkeit, die nach Morgan der Flüssigkeit der Bahia-Cocosnuß gleicht. Chemisch soll sich das Stärkemehl nach Peckolt (1889) wie das Stärkemehl aus Cycas revoluta verhalten. Es enthält 89,8% reines Stärkemehl, 8,5% Feuchtigkeit, 0,75% Asche und 0,8% Faserstoff. Auch die öligen

---

[1]) Vgl. Peckolt 1858; Morgan 1876; Christy 1882; Semler 1886; Engler-Prantl 1889; Die Natur 1890; Dragendorff, G., Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten, Stuttgart 1898, S. 94; Revue scientifique 1899; Trop. Agric. 1906; Fesca 1907; O Brasil, I., 1907; Oakenfull 1911.

[2]) Vgl. Peckolt 1858; Ztschr. d. Allgem. Oesterr. Apotheker-Vereins 1868; Morgan 1876; Kerchove 1878; Beckurts 1881; Christy 1882; Semler 1886; Mueller 1888; Peckolt, Th., Pharm. Rundsch. 1889, S. 34 u. a.; Newer Materia medica 1889; Engler-Prantl 1889; Dragendorff 1898; Revue scientifique 1899; Trop. Pfl. 1902; Revue d. cult. col. 1902; Endlich 1903; Agric. News 1903; Haßler, E., Sur les bois du Paraguay (Bullet. de l'Herbier Boissier, 2. sér., Tome IV, 1904; No. 1, S. 295/296); The trop. Agric. and Mag. 1906; Fesca 1907; O Brasil, I., 1907; Oakenfull 1911; Pynaert 1912.

Samen und Früchte der Wachspalme finden verschiedene Verwendung[1]).

Samen und Früchte. Erstere werden geröstet und gepulvert und geben ein angenehmes Getränk für die ärmeren Eingeborenen. Sie nennen es Caffé de Carnaubà. In Paris wurde in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts ein Kaffee-Ersatz für Nervenleidende unter dem Namen Levantine und Café colonial angepriesen, der aus dem entfetteten, gerösteten Pulver der Kerne der Copernicia cerifera Mart. bestand. Außer als Kaffee-Ersatz wird der Samen noch zu Kaffeeverfälschung und als Futtermittel für Schweine benutzt. Zu Mehl gestoßen, liefert er mit Wasser oder Milch eine angenehm schmeckende Speise, mit Zucker gestoßen zur Emulsion, ein bei den Farmern beliebtes, erfrischendes Getränk. Peckolt (1889) fand in den Samen 8% (König 6%) grünes festes Oel, 6,172% (König 5%) Harz, 5,143% roten Farbstoff und 12,857% Feuchtigkeit.

Die haselnußgroßen Früchte geben geröstet ebenfalls einen Kaffee-Ersatz ab. Obwohl die Frucht bitter ist, wird sie nach Seemann doch roh und gekocht von den Indianern gegessen. Nach Morgan u. a. ist das Fruchtfleisch von angenehmem, süßlichem Geschmack und sehr nahrhaft. Die in Wasser weichgekochten grünen Früchte werden mit Milch gegessen. Während der Dürre nährt sich das Hornvieh von den reifen Früchten, auch als Futter für Federvieh sind sie brauchbar.

Wurzel. Schließlich findet auch noch der unterirdische Teil der Wachspalme, die Wurzel, verschiedentlichste Verwendung.

Aus der Asche[2]) der Wurzel wird ein Salz für Kochzwecke gewonnen, das reich ist an K- und Na-Chlorid. Die Hauptverwendung aber findet die Wurzel im nördlichen Brasilien als Heilmittel[3]). Sie dient den Eingeborenen gegen Blennorrhoe und als Diuretikum. In neuester Zeit kam von Spanien eine Wurzel unter der Bezeichnung „Spanische Sarsaparille" in den Handel, die mikro- und makro-

[1]) Kosteletzky 1831; Winkler 1840; Peckolt 1858; Morgan 1876; Beckurts 1881; Christy 1882; Semler 1886; Peckolt 1889; Engler-Prantl 1889; Die Natur 1890; König, J., Centralorgan für Warenkunde und Technologie 1891, 1; Planchon et Collin 1895; Brunotte, Un pseudo-succédané du café Levantine. 1896 (J. ph. f. Elsaß-Lothringen*); Hartwich 1897; Dragendorff 1898; Revue scientifique 1899; Villiers, A. et Collin, Eug., Traité des Altérations et Falsifications des substances alimentaires, Paris 1900, S. 226–228. Tropenpfl. 1902; Moeller, J. Mikroskopie der Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1905, S. 486; Tropic. Agricult. 1906; Fesca 1907; O Brasil I., 1907; Oakenfull 1911; Franke 1920.

[2]) The tropical Agriculturist 1906, S. 814 u. Die Natur 1890.

[3]) Hierzu vgl. Peckolt 1858; Ztschr. d. Allgem. Oesterr. Apotheker-Vereins 1868; Symes, Charles, Carnauba root, The Pharm. Journ. and Transactions, Ser. III, Vol. V, No. 243, S. 661; Morgan 1876; Beckurts 1881; Symes, Ch., Carnauba root, Therap. Gazette 1882; Christy 1882; Semler 1886; Materia medica 1889; Die Natur 1890; Hartwich 1897; Dragendorff 1898; Revue scientifique 1899; Tropic. Agricult. 1906; O Brasil. I., 1907; Oakenfull 1911.

skopisch große Aehnlichkeit mit der Wurzel der Copernicia cerifera Mart. zeigte. In der Tat gilt ja die Wachspalmenwurzel schon seit langem als Sarsaparille-Ersatz. Peckolt[1]) spricht von der Aehnlichkeit der Carnaubawurzel mit der Sarsaparille „sie wird vom Volke substituiert, doch ohne Grund, da sie gar keine medizinische Wirkung hat". Entgegengesetzter Meinung ist Symes[2]). Nach ihm ist die Wurzel der Wachspalme ein vorzügliches Reinigungsmittel und „mit Erfolg bei verschiedenen. aus Unreinigkeiten des Blutes entstehenden Krankheiten angewandt worden". Ihre therapeutischen Eigenschaften kommen denen der Sarsaparille gleich. „Sie besitzt zugleich diuretische Kräfte und ist außerordentlich wirksam bei akuter sowohl als chronischer Blennorrhoe. Sie ist ferner sehr kühlend und wirkt kräftig blutreinigend." Ebenso steht Christy's[3]) Ansicht über die Wirkung der Carnaubawurzel der Meinung Peckolt's entgegen, indem auch er diese Wurzel als Rivalin der Sarsaparille hinstellt.

Handel. Nach Symes[4]) wurden im Februar 1875 zwei Ballen Carnaubawurzeln nach Liverpool importiert. Die Wurzel als Handelsware ist mehrere Fuß lang, wenig gebogen, etwa $^3/_8$ Zoll dick, gemischt grau- und rotbraun gefärbt, außen grubig und mit wenig Wurzelfasern behaftet. Sie hat einen zähen Holzkörper und einen bitter- und etwas scharfschmeckenden Rindenkörper[5]). Die mir vorliegende einwandfreie Wurzelprobe stammt aus den Palmenhäusern in Herrenhausen[6]). Es sind Stücke von 3—8 mm Dicke, die mit wenigen, 6—10 cm langen und bis 3 mm dicken Seitenwurzeln behaftet sind. Die Wurzelstücke sind mehr oder weniger schwach längsgefurcht und von hellbrauner bis rötlichbrauner Farbe. Häufig sind kurze, tiefere und weniger tiefe porenartige Eindruckstellen zu beobachten. Die Seitenwurzeln sind meist etwas hellergefärbt.

Lupenbild. Durch die Lupe betrachtend, sieht man zunächst die verhältnismäßig dicke Rinde. Das äußere Drittel der Gesamtrinde wird von mehreren Schichten englumiger, lückenlos aneinander anschließender, dickwandiger Zellen gebildet. Dieses Gewebe ist von hellbrauner Farbe. Darauf folgt ein lockeres Gewebe von rötlich-brauner Farbe mit großen Interzellularen. Nach dem Zentralstrang zu schließt der Rindenteil, der teilweise zerreiblich ist, mit der gelblich-weißen Endodermis ab. Der Rindenkörper schmeckt etwas scharf bitterlich. Der zähe Zentralstrang ist grau-weiß bis weiß-rötlich-braun. Der Gefäßteil besteht aus mehreren radial angeordneten Gefäßen, mit verhältnismäßig großem Durchmesser. Auch in dem übrigen Zentralstrang sind Gefäße vereinzelt verteilt.

---

[1]) Peckolt, Th., 1858, a. a. O., S. 118.
[2]) Symes, Ch., 1875, a. a. O., S. 661 u. Therap. Gazette 1882.
[3]) Christy, Th., 1882, a. a. O., S. 71.
[4]) Symes, Ch., 1875, a. a. O., S. 661 und Hartwich, C., 1897, a. a. O., S. 112.
[5]) Ztschr. d. Allgem. Oesterr. Apotheker-Vereins 1868, S. 280 und Cleaver, E. L., The chemical examination of carnauba root. Pharm. Journ. and Transact. 1875, Ser. III, 5., S. 965 f.
[6]) Der Verwaltung spreche ich für Ueberlassung des Materials hiermit meinen Dank aus.

In der Mitte liegt ein verschieden umrissenes, oft zerklüftetes mehr oder weniger bräunlich gefärbtes markähnliches Gewebe. Das Größenverhältnis von Rinde und Zentralstrang ist etwa 1 : 2.

Mikroskopischer Befund. Epidermis. Die Epidermis bei Copernicia cerifera ist einschichtig. Sie besteht aus sehr dünnwandigen Zellen, die in der Flächenansicht lückenlos aneinanderstoßende 4- bis 5-, seltener 6-Ecke, im Querschnitt 4- bis 5-Ecke, meist etwas radial gestreckte Zellen, darstellen (Fig. 1)[1]). Sie sind inhaltsleer und vielfach nicht mehr aufzufinden, ab und zu kann man noch Ueberreste davon beobachten.

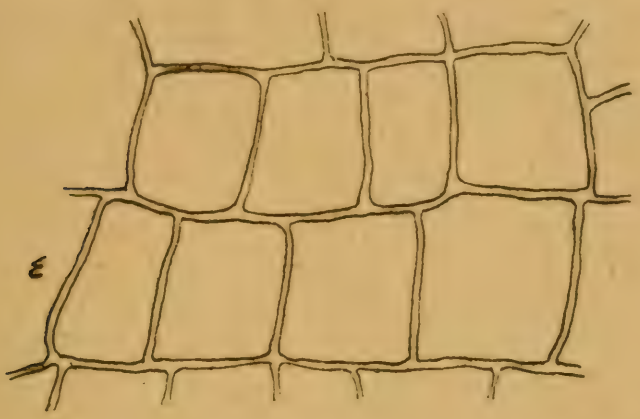


Fig. 1.
Epidermis der Wurzel von Copernicia cerifera Mart.

Aeußere Außenscheide[2]). Unter der Epidermis liegt ein Gewebe mit gelbglänzenden bis bräunlichgelben Zellwandungen, das meist eine, öfter zwei Zellreihen, seltener drei Zellreihen umfaßt. Die äußere Schicht ist intensiver gelb bis bräunlichgelb gefärbt als die darauffolgenden Schichten, die mitunter farblos sein können (Fig. 2). Man kann diese Schichten als äußere Endodermis oder äußere Außenscheide ansehen, denn ihre Zellen sind sehr dickwandig. Besonders stark verdickt ist die äußere Tangentialwand der äußersten Schicht. Radial- und innere Tangentialwände sind weniger verdickt. Die darauffolgende zweite Schicht ist weniger und ringsum gleichmäßiger verdickt. Das Zelllumen zeigt meist ovale bis rundliche Gestalt, die Verdickungsschichten sind fein geschichtet. Im Längsschnitt sind diese stark verdickten Zellen 3- bis 6 mal länger als breit, stumpf endend und von Porenkanälchen reichlich durchzogen. Es sind also Sklereiden und zwar Typen der Makrosklereiden.

---

[1]) Figur 1 u. 2 wurden bei 400 facher, Figur 3 u. 4 bei 200 facher Vergrößerung gezeichnet.

[2]) Vgl. hierzu: L. Lindinger, Zur Anatomie und Biologie der Monokotylenwurzel (Beihefte zum Botan. Zentralblatt Bd. XIX, Abt. I. S. 341 ff. und die dort angegebene Literatur) und L. Lindinger, Die Struktur von Aloë Dichotoma L. (Beihefte zum Botan. Zentralblatt Bd. XXIV [1908]. Abt. I. S. 226 und die dort angegebene Literatur).

Auf sie folgt das Rindenparenchym, das in zwei Gewebeteile eingeteilt werden kann. Der äußere Teil umfaßt bis zu 20 Zellreihen farbloser, polygonaler, auf dem Längsschnitt gestreckter Zellen,

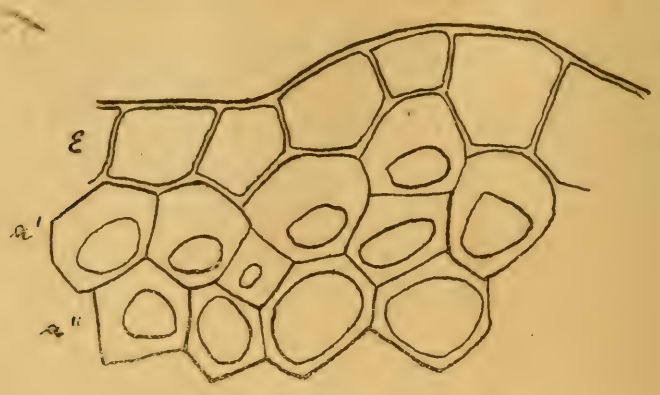
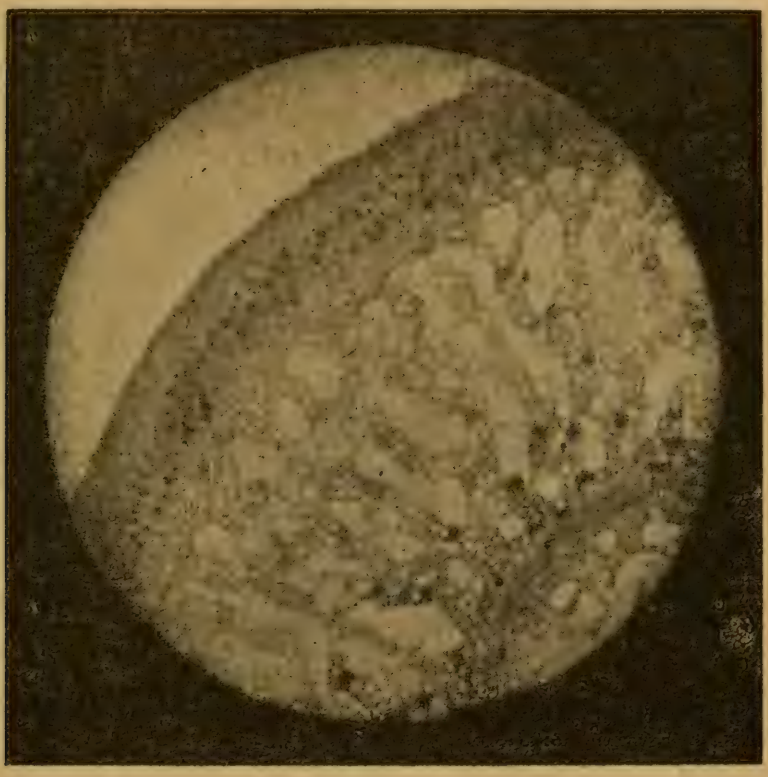


Fig. 2.
Querschnitt durch die Epidermis (E), und durch die Schichten der äußeren Außenscheide (a′, a″) der Wurzel von Copernicia cerifera Mart.

mit allseitig gleichmäßig verdickten Wänden. Vereinzelt sind in diese Schichten Zellen mit braunem bis braunrotem, bandartig sich an die Zellwandung anschließenden Inhalt eingestreut. Man kann die Zellen dieser Schichten als Uebergangsformen zum typischen Parenchym ansehen, da sie vereinzelt eine den Zellen der äußeren Außenscheide entsprechende Ausbildung erhalten. Neben langgestreckten Zellen kommen kürzere und kurze vor. Ihre Enden sind spitz, gezackt, abgerundet und abgeschrägt, oft sind beide Enden verschieden ausgebildet. Die Wände sind schräg getüpfelt.

Daran schließt sich als zweiter Teil das typische Parenchym von bräunlicher Farbe. Die Zellen sind größer, dünnwandig, rundlich bis scharf kreisrund und locker aneinandergefügt, so daß bisweilen schon kleinere Interzellularräume entstehen. Im Längsschnitt sind diese Zellen annähernd rechteckig. Auch hier in diesen Zellschichten finden sich vereinzelt Zellen mit schon oben erwähntem bandartigen Inhalt eingestreut. Daneben treten braune, braunrote bis violettrote Inhaltsstoffe, die die ganze Zelle ausfüllen, vereinzelt, ab und zu zahlreicher, in normal großen, oft in größeren Zellen auf. Diese im Querschnitt meist scharf runden Zellen sind auch im Längsschnitt kürzer, fast quadratisch, seltener rechteckig gestaltet. Noch größere Zellen in dieser Gewebeschicht enthalten, allerdings nicht in allen Wurzelstücken, Raphidenbündel, im Längsschnitt Raphidenschläuche bildend. Während dieses typische Parenchymgewebe, das etwa 5 bis zu 20 Zellschichten umfaßt, wie oben gesagt, zwar ein loses Zellengefüge darstellt, aber doch nur kleinere Interzellularen enthält, bilden die jetzt folgenden Schichten ein Gewebe mit sehr beträchtlichen Interzellularräumen, das an ein Querschnittsbild durch das Schwammgewebe eines Blattes erinnert. Annähernd radienartig ziehen sich die Parenchymreihen in 1—4 Zellen Breite im Querschnitt nach der Mitte

zu, untereinander oft durch Parenchymquerreihen verbunden (siehe Uebersichtsbild 1). Vielfach treten in diesem lockeren Gewebe Farbzellen auf, mit braunem, braunrotem bis violettrotem Inhalt voll ausgefüllt, wie sie oben schon erwähnt wurden. Meist finden sich diese Zellen an den Stellen, wo zwei Längsreihen einander treffen oder durch Querreihen verbunden sind, so daß diese Farbzellen den Eindruck der Sammelzellen im Schwammparenchym des Blattquerschnittes machen. Sie liegen ähnlich wie die Oelzellen im Rhizom von Acorus Calamus L. Vereinzelt treten auch hier wiederum in größeren Zellen Raphidenbündel auf. Nach der Mitte zu verengen



Uebersichtsbild I.

sich diese strahlenförmigen Zellreihen wieder zu einem bis zu zehn Zellschichten umfassenden festeren Parenchymgewebe mit kleinen Interzellularen, dessen Zellen zunächst noch rundlich, später aber oval in tangentialer Richtung gestreckt sind, so daß sie etwa 3- bis 4 mal länger wie breit sind. Je mehr sie sich jedoch der Endodermis nähern, desto kleiner und schmäler werden sie, tangential gestreckt sind sie aber auch dann noch. Im Längsschnitt sind sie rechteckig bis quadratisch gestaltet. In dieser Zellschicht treten vereinzelt, mitunter reichlicher, verdickte, im Längsschnitt wenig gestreckte Zellen vom Typ der Makrosklereiden auf und bilden die Außenscheide, die aber keine zusammenhängende Schicht bildet, sondern oft von unverdickten Zellen unterbrochen wird. Als innerste Schicht der

Rinde folgt auf das typische Parenchymgewebe die Endodermis oder Schutzscheide, die eine einfache, den Zentralzylinder umschließende Zellschicht darstellt. Die Farbe der Endodermiszellen ist gelb bis hellgelb glänzend. Während in den meisten Fällen die Endodermis nur einschichtig ist, kommen auch, allerdings sehr vereinzelt, Fälle vor, wo an einigen Stellen zwei Endodermiszellen übereinander zu liegen kommen, die dann aber durchweg kleiner als die Nachbarzellen sind. Es handelt sich bei diesen Fällen um eine Teilung einer

Fig. 3.

Querschnitt durch die Endodermis und durch das Pericambium der Wurzel von Copernicia cerifera Mart.

Endodermiszelle. Die äußere Tangentialwand ist nicht verdickt. Stark keilförmig verdickt sind die Radialwände, am stärksten verdickt ist die innere Tangentialwand. Während bei einigen Sarsaparillen, ich erinnere an die von Hartwich[1]) beschriebene Sarsaparille von Nicaragua, Hypoderm und Endodermisverdickungen gleichsinnig sind, liegt hier ein Fall der Verdickungsart vor, wie bei den meisten anderen Sarsaparillen, d. h. äußere Außenscheidewände

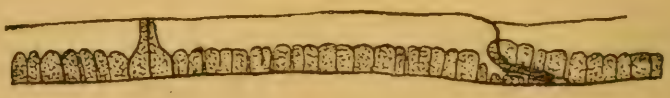


Fig. 4.

Längsschnitt durch die Endodermis der Wurzel von Copernicia cerifera Mart.

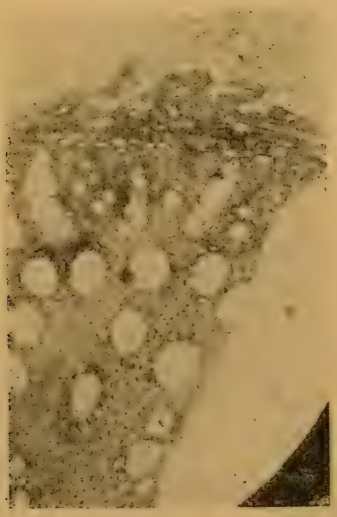
an den äußeren Wänden am stärksten verdickt, Endodermiswände an den inneren Wänden am stärksten verdickt. Auch haben die Endodermiszellen hier nicht die Tendenz sich radial zu strecken, sie sind meist quadratisch oder wenig tangential gestreckt. Das Lumen ist im Querschnitt halbkreisförmig bis becherförmig, es ist relativ klein. Die verdickten Wände sind deutlich fein geschichtet und von Kanälchen durchzogen. Oft sind die Zellen der Endodermis nicht alle gleichmäßig verdickt, es finden sich neben ausgebildeten völlig verdickten Zellen solche mit noch nicht ganz verdickten Wänden. Es handelt sich jedenfalls bei diesen Zellen nicht um Durchlaßzellen, sondern nur um noch nicht völlig ausgebildete echte Endodermiszellen. Ob sie durchlaßzellenähnliche Funktionen

[1]) Hartwich, C., Beiträge zur Kenntnis der Sarsaparillwurzeln, Arch. d. Pharm. Bd. 240, 1902, S. 325 ff.

haben, lasse ich dahingestellt. Durchlaßzellen im engeren Sinne wurden in dem vorliegenden Material nie beobachtet. Der Längsschnitt durch die Endodermis zeigt dieselbe sehr stark achsial gestreckt. Die Radialwände stehen entweder horizontal oder schräg und in lückenlosem Verbande untereinander. Innenwände und Radialwände sind stark verdickt und reichlich getüpfelt. Die Verdickung der Radialwände nimmt, wie schon der Querschnitt zeigt, allmählich nach innen zu.

Mit der Endodermis schließt die primäre Rinde ab, sie schließt den etwa $^2/_3$ des ganzen Wurzelquerschnitts ausmachenden Zentralzylinder ein, dessen äußerste Schicht das Pericambium ist. Dieses ist bei Copernicia eine einzellige Schicht, die aus mehr oder weniger tangential gestreckten, allseitig gleichverdickten Zellen besteht. Die Zellen sind meist größer als die benachbarten Endodermiszellen, von blaßgelber Farbe oder auch farblos und mit zahlreichen kleinen runden Tüpfeln versehen.

Zentralstrang. Bei der mikroskopischen Betrachtung des Zentralstranges fallen in erster Linie die zahlreichen, großlumigen Gefäße auf (siehe Uebersichtsbild II). Daneben treten aber vor allem auch die Sklerenchymfasern, die meist den größten Teil des Zentral-



Uebersichtsbild II.

zylinders ausmachen, in die Erscheinung. In der Mitte liegt ein mehr oder weniger bräunlich gefärbtes markähnliches Gewebe, das verschieden gestaltet sein kann, meist jedoch zerklüftet in die Sklerenchymschichten hineinragt. Weniger fallen die Elemente der Siebteile auf, die zu kleinen, ovalen Bündeln vereinigt sind und mit den Gefäßteilen abwechseln. Sie sind sehr dünnwandig und von verschieden weitem Durchmesser. Ihr Inhalt ist weißlichgrau bis bräunlich. Die Länge der Siebbündel entspricht etwa der dreifachen Breite.

Gefäßelemente. Die Gefäßelemente sind derart angeordnet, daß die großlumigen nach innen, die kleinerlumigen nach der Endodermis hin zu liegen kommen. Meist sind zwei bis drei großlumige Gefäßelemente radial hintereinander angeordnet. Bisweilen kann sich deren Zahl bis auf fünf erhöhen und zwar in der Art, daß längere mit kürzeren Gefäßreihen ziemlich regelmäßig abwechseln. Die Gefäßteile wechseln im Durchschnitt, wie bereits erwähnt, mit den Siebteilen ab. Die Anzahl der Gefäßbündel nimmt mit der Dicke der Wurzeln zu. In 6—7 mm dicken Wurzeln fand ich 35—45 derartige Gefäßplatten. Doch kommt es ab und zu vor, daß die Gefäßteile gegen ein oder zwei großlumige Gefäße V-artig konvergieren, wie wir dies von anderen Palmenarten, auch von Musaceen u. a.[1]) kennen. Die kleinerlumigen Gefäßteile liegen außen, meist sind es vier bis sechs. Holzparenchym ist mit schwach tangential gestreckten Zellen nur wenig vorhanden. Bisweilen treten Gefäße außer in den erwähnten radial gestellten Platten auch innerhalb des Zentralzylinders auf. Es sind dies großlumige von Holzparenchym begleitete Gefäße. Sie treten stets in Einzahl auf. Die weitlumigen Gefäßteile sind alle mehr oder weniger radial-oval geformt. Sie haben einen Durchmesser von 0,05—0,22 mm. Ihre Länge beträgt bis zu 2,3 mm. Die Poren sind meist gewöhnlich breite in bis zu fünf Längsreihen geordnete Querspalten. Die Querwände sind oft vollständig resorbiert. Die Gefäße grenzen entweder direkt aneinander oder sind durch Holzparenchym voneinander getrennt. Die nach außen zu liegenden kleinerlumigen Gefäßteilelemente sind meist Tracheiden. Sie sind im Durchschnitt 0,013—0,03 mm breit und 0,08—0,23 mm lang und besitzen horizontale oder schwach geneigte Querwände. Die Poren der Wände sind entweder behöft oder es sind die gleichen Poren wie bei den Gefäßen vorhanden, d. h. meist quergestellte, oval bis gestreckt-elliptische Poren, die in mehr oder weniger scharfe Längsreihen geordnet sind.

Sklerenchymfasern. Einen großen Teil des Zentralzylinders nehmen die Sklerenchymfasern, die mechanischen Elemente des Gefäßbündels, ein. Die Fasern sind polygonal, rundlich oder oval. Sie sind gleichmäßig stark verdickt, weisen jedoch ein immerhin noch beträchtliches Lumen auf. Sie laufen sehr lang und spitz zu. Im Querschnitt haben sie 0,013—0,038 mm im Durchmesser, das Lumen 0,0042—0,029 mm. Bei starker Vergrößerung läßt sich eine dünne primäre, eine dicke sekundäre und meist auch eine sehr schmale tertiäre Verdickungsschicht nachweisen. Durchzogen werden die Schichten von zylindrischen, ab und zu verzweigten Kanälen, im Längsschnitt schräge Porenspalten mit kleinen ovalen bis runden Tüpfeln darstellend. Auch Uebergänge zu den Tracheiden finden sich ab und zu, das sind dann dünnwandigere, reicher getüpfelte Zellen. Die Zellen sind meist farblos, seltener gelblich bis bräunlich. Der Sklerenchymfaserzylinder umgibt die Gefäßelemente und Siebbündel in der Weise, daß die äußersten Gefäßelemente vom Peri-

[1]) Reinhardt, M. O., Das leitende Gewebe einiger anomal gebauten Monokotylenwurzeln. Jahrb. f. wiss. Bot. v. Pringsheim 1885, 16. Bd., S. 336—366 (dort auch Literatur).

cambium meist durch ein bis zwei Zelllagen, die Siebbündel durch zwei bis drei Lagen Sklerenchymfasern getrennt werden.

Markartiger Teil des Zentralstranges. Nach innen zu grenzen diese Elemente an ein mehr oder weniger bräunlich gefärbtes meist zerklüftetes markähnliches Gewebe, das sich mit einzelnen Schichten vielfach zwischen die Gefäßreihen in den Sklerenchymzylinder hineinschiebt. Die Zellen des Zentralstranges sind großlumiger, rund bis oval und dünnwandig, im Längsschnitt rechteckig bis quadratisch oder mit abgeschrägten Wänden und mehr oder weniger stumpfen Enden ausgebildet. An der Grenze des Sklerenchymfaserzylinders finden sich sehr oft dickwandige Zellen, also Uebergänge zu den Faserzellen. Die Markzellen grenzen nicht lückenlos aneinander, sondern es finden sich mehr oder minder große Interzellularräume zwischen ihnen. Stärke wurde in dem vorliegenden, Ende des Frühjahrs abgeschnittenen Untersuchungsmaterial nicht beobachtet.

Junge Wurzeln. Makroskopisch sind die Seitenwurzeln von gleicher Farbe wie die Hauptwurzeln, meist jedoch etwas heller gefärbt. Mikroskopisch sind sie im allgemeinen von gleichem Bau wie diese. Die von mir untersuchten Wurzeln dieser Art waren Seitenwurzeln ersten Grades bis zu 3 mm Dicke und Seitenwurzeln zweiten Grades bis zu 1 mm Dicke. Die ersteren zeigten schon bei 2 mm Dicke denselben Bau im Rindenkörper wie die Hauptwurzelstücke. Die Anzahl der Zellreihen der einzelnen Gewebeschichten ist jedoch geringer, und das bei der Hauptwurzel mit großen Interzellularen ausgestattete strahlenförmig angeordnete innere Parenchymgewebe ist meist noch nicht in dieser charakteristischen Ausbildung vorhanden. Die Zellen dieser Schichten schließen hier noch fast lückenlos aneinander oder sind nur durch kleinere Interzellularen voneinander getrennt. Farbzellen sind diesen Gewebestreifen aber auch schon eingelagert.

Einen von der Hauptwurzel unterschiedlichen Bau zeigt bei diesen Wurzeln der Holzkörper. Die Zahl der Gefäße ist sehr gering. Ihr gegenüber tritt die Zahl der Sklerenchymfasern mehr in die Erscheinung. Im Durchschnitt ist nur ein großes Gefäß (von 0,033 bis 0,083 mm Durchmesser) bei jedem Gefäßteil vorhanden, ab und zu treten auch zwei große Gefäße auf. Durchschnittlich beträgt ihr Querschnitt 0,05 mm. Die radiale Anordnung ist die gleiche wie bei der Hauptwurzel. Mitunter treten auch hier die Gefäßteile V-artig zusammen, den Siebteil dabei einschließend, während im allgemeinen auch hier Sieb- und Gefäßteile regelmäßig abwechseln. Hin und wieder besteht der Gefäßteil auch nur aus kleiner lumigen Gefäßelementen von 0,0083—0,025 mm Durchmesser. Die kleinlumigen Gefäßelemente treten meist in 2—3-Zahl auf. In selteneren Fällen ist im Sklerenchymgewebe ein vereinzeltes Gefäß zu beobachten, wie dies häufiger bei den Hauptwurzeln der Fall war. Holzparenchym tritt nur wenig auf.

Den übrigen Teil des Zentralzylinders füllen die Sklerenchymfasern aus. Sie umgeben Gefäß- und Siebteile in gleicher Weise wie bei den Hauptwurzeln. Nach dem Zentrum zu schließen sie

lückenlos aneinander, es ist kein markähnliches Gewebe vorhanden.

Wir haben hier also unterschiedlich von den Hauptwurzeln: festeres Gefüge der Zellen im Parenchym, geringere Zellschichtenzahl, weniger und kleinerlumige Gefäße und kein markähnliches Gewebe.

Die bis 1 mm dicken Seitenwurzeln zweiten Grades zeigen eine aus dünnwandigen, tangential gestreckten Zellen gebildete Epidermis. Unter ihr liegen drei bis vier Zellreihen farblosen Parenchymgewebes. Eine deutlich ausgebildete äußere Außenscheide ist hier noch nicht vorhanden. Höchstens sind die Zellen der ersten subepidermalen Schicht an ihrer äußeren Tangentialwand etwas verdickt. Die übrige Gewebeanordnung ist die gleiche wie die oben beschriebene. Die Gefäße sind im Querschnitt bis zu 0,029 mm groß. Meist wechseln sechs Gefäßteile mit sechs Siebteilen regelmäßig ab. Bei den etwa ½ mm dicken Seitenwurzeln zweiten Grades ist eine so scharfe Trennung der einzelnen Gewebeschichten, so wie wir sie oben kennen gelernt haben, schwerer möglich. Die äußere Tangentialwand der Epidermis, mitunter auch die radialen Seitenwände, sind hier etwas stärker verdickt. Dahingegen zeigt die unter ihr liegende Parenchymschicht keine verdickten Zellen. Die großen Gefäße haben etwa 0,0083—0,013 mm im Querschnitt. Oft ist nur ein großes Gefäß in der Mitte des Zentralzylinders zu beobachten. Die Inhaltsmasse der Zellen (Farbstoff, Krystalle) sind in den bis zu 1 mm dicken Seitenwurzeln dieselben wie in den Hauptwurzeln. Die dünneren Seitenwurzeln haben in dem vorliegenden Untersuchungsmaterial keine Farbzellen.

Diese noch jüngeren Stadien besitzen also entweder eine dünnwandige Epidermis und eine Anlage zur äußeren Außenscheide oder eine dickwandigere Epidermis ohne ausgebildete äußere Außenscheide. Die Farbstoff enthaltenden Zellen treten bei ½ mm dicken Wurzeln noch nicht auf. Auch bei diesen Seitenwurzeln fehlt das markähnliche Gewebe. Die Weite der Gefäßelemente tritt hinter denen der Hauptwurzeln zurück. Meist beträgt die Zahl der abwechselnden Sieb- und Gefäßteile in diesen Stadien sechs.

Chemisches. Kurz soll noch auf die Chemie eingegangen werden. Wie schon erwähnt, wird nach Peckolt[1]) aus dem Stamm der Copernicia cerifera ein Stärkemehl gewonnen, das sich chemisch wie das von Cycas revoluta verhält. Er fand 89,8% reines Stärkemehl, 8,5% Feuchtigkeit, 0,75% Asche und 0,9% Faserstoff. Auch die Früchte wurden durch Peckolt chemisch untersucht. In den Samenkernen fand er 8% grünes festes Oel, 6,172% Harz, 5,143% roten Farbstoff und 12,857% Feuchtigkeit.

König[2]) untersuchte die Früchte geröstet und roh. Er gibt folgende Tabelle an:

---

[1]) Peckolt, Th., Pharm. Rundschau 1889.

[2]) König, 1891, a. a. O., S. 1 und Franke, 1920, a. a. O., S. 173.

	Roh:	Geröstet:
Wasser	9,37%	3,76%
Rohprotein	6,54%	6,99%
Reinprotein	5,82%	6,14%
Fett	10,57%	14,06%
Zucker und Dextrin	1,67%	1,25%
Stärke	2,47%	5,46%
Stickstofffreie Extraktivstoffe	23,01%	27,79%
Holzfaser	44,31%	38,45%
Asche	2,06%	2,24%
Mit Kali	0,63%	0,69%
Mit Kalk	0,42%	0,45%
Mit Phosphorsäure	0,41%	0,43%
In Wasser lösliche Stoffe	12,17%	13,50%

Stärke wurde nur in äußerst geringer Menge nachgewiesen. Nach Franke handelt es sich wohl hierbei eher um verzuckerte Cellulose als um Stärke. Das Fett, das eine andere Konstitution als das Wachs der Blätter hat, hat einen schwach kumarin- bzw. vanilleähnlichen Geruch. 237,4 ist die Verseifungszahl für das Fett der rohen, 234,1 für das Fett der gerösteten Früchte. Die Verseifungszahl des Wachses dagegen beträgt 90—95.

Auch für die Wurzel liegen chemische Angaben vor.

Nach Symes[1]) gleicht das Infusum in der Farbe dem der Wildkirschenrinde. Es hat einen angenehmen, wenig bitteren Geschmack. Der Geruch ist dem der Sarsaparille nicht unähnlich. Kalilauge und verdünnte Säuren geben keinen Niederschlag, sie verändern lediglich etwas die Farbe, die tiefer wird. Eine bräunliche Färbung, allmähliche Trübung und schließlich einen braunen Niederschlag bewirkt Tinct. ferri perchlorat. Durch Jod färbt sich das Dekokt nicht, es ist also keine Stärke darin. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt ein Tropfen auf einer Porzellanschale eine olivengrüne Färbung, die allmählich ins Braune übergeht. Nach Symes erhält man 25% rötlichbraunen, bitterschmeckenden Extrakt. Eine ausführliche chemische Prüfung der Carnaubawurzel gibt auch Cleaver[2]). Er studierte eingehend das Dekokt der gepulverten Wurzel. Nach ihm enthält die Wurzel dieser Palme neben einer kleinen Menge eines Alkaloids, einer scharfen, harzigen Substanz, einem roten Farbstoff und einem Gerbstoff Spuren von ätherischem Oel.

Mikrochemisches: Im folgenden sollen kurz noch einige mikrochemische Reaktionen erwähnt werden.

In einer Phloroglucin-Salzsäurelösung[3]) verhielten sich die einzelnen Gewebearten verschieden.

Bei dem Rindenparenchym trat eine Reaktion nur bei den Zellreihen ein, die von den anfangs dieser Abhandlung beschriebenen

[1]) Symes, Ch., 1875, a. a. O., S. 661; vgl. auch Christy 1882, S. 71.

[2]) Cleaver 1875, a. a. O., S. 965 f.; vgl. auch Hartwich 1897, a. a. O., S. 112.

[3]) Die Phloroglucin-Salzsäurelösung wurde hergestellt nach Meyer, A. Die Grundlagen und die Methoden für die mikroskopische Untersuchung von Pflanzenpulvern, Jena 1901, S. 17.

„Uebergangsformen" gebildet wurden. Das typische Parenchym blieb farblos. Die „Uebergangsformen" zeigten nur eine verholzte primäre Membran, die sich deutlich in dem angewandten Reagens rötete. Auch die durch große Interzellularen getrennten folgenden Zellschichten und die festeren Zellgefüge außerhalb der Endodermis blieben ungefärbt. Nur die in diesen letzteren Zellreihen ab und zu auftretenden verdickten Zellen der Außenscheide, vom Typ der Makrosklereiden, röteten sich. In jeder Beziehung gleichartig verhielten sich die Zellen der äußeren Außenscheide und die Zellen der eigentlichen Endodermis. Die äußeren Außenscheidenzellen färbten sich in ihrer ganzen Verdickung rot. Die Endodermiszellen röteten sich an den verdickten Stellen, also an der inneren Tangentialwand und an den Radialwänden ebenfalls, die äußere Tangentialwand dagegen blieb ungefärbt. Bei der Copernicia cerifera-Wurzel liegen die chemischen Verhältnisse also gänzlich anders wie bei den Sarsaparillewurzeln. Während Copernicia Verholzung der ganzen Verdickungsschicht zeigt, tritt bei der Sarsaparille nur eine Verholzung der primären Membran ein, was sowohl bei der Außenscheide wie bei der Endodermis der Fall ist. Die Sklerenchymfasern der Copernicia färben sich nur in ihrer Primärmembran, die markähnlichen Zellen bleiben ungefärbt.

Verkorkungen an der Endodermis wurden nirgends beobachtet, so daß die Funktion der Endodermis rein mechanisch zu sein scheint. Durch sie wird der Saftaustausch zwischen Rinde und Zentralzylinder nicht unterbrochen, worauf ja auch schon die reichliche Tüpfelung in den Verdickungsschichten hindeutet.

Auf die Anatomie der Früchte und Samen, sowie auf die Mikroskopie des Café de Carnauba wird in einer folgenden Mitteilung eingegangen werden.

Arbeiten aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Dresden.

15. Ueber das Vorkommen von Ellagsäure in Rubus Idaeus: Die Ursache der Nachtrübung des Himbeersaftes.

Von Hermann Kunz-Krause
(z. T. in Verbindung mit Medizinalrat Dr. Otto Schweißinger †).

(Eingegangen den 20. IV. 1921.)

Bei der Herstellung von Himbeersaft im großen ist wiederholt die Beobachtung gemacht worden, daß der fertige, völlig blanke Sirup sich nachträglich, meist im Verlaufe einiger Wochen, wieder trübt. Besonders auffällig machte sich dieses unliebsame Verhalten im Jahre 1905 im Apothekenbetriebe unseres leider zu früh von uns abberufenen Fachgenossen Medizinalrat Dr. Schweißinger-Dresden an einer größeren Menge Himbeersirup bemerkbar. Trotz aller, wie stets auf die Gärung, Filtration und Verkochung verwendeten Sorgfalt, zeigte jener Saft nach etwa drei Wochen zunächst einen leichten „Schleier", der sich nach kurzer Zeit weiter zu einer schwachen Trübung verdichtete. War diese auffällige Erscheinung an sich reizvoll genug, um einer experimentellen Ergründung ihrer letzten Ursachen näherzutreten, so ließ ihre praktische Bedeutung einen solchen Versuch auch von einem erhöhten fachlichen Interesse erscheinen.

Als erstes wesentliches Ergebnis, über das ich in Verbindung mit O. Schweißinger in einer vorläufigen Mitteilung berichten konnte[1]), hatte zunächst die mikroskopische Untersuchung der Ausscheidung zu der überraschenden Erkenntnis geführt, daß die Ursache jener Veränderung nicht, wie zunächst zu erwarten war, in der nachträglichen Abscheidung im Saft verbliebener Reste von Schleim- bzw. Pektinstoffen zu suchen war, sondern ihren Grund lediglich in einer krystallinischen Ausscheidung hatte, die den Saft in seiner ganzen Masse in Form scharf ausgebildeter, aber mikroskopisch kleiner rhombischer Prismen durchsetzte. Da eine Klärung des Saftes durch Filtration wegen der mikroskopischen Kleinheit der Krystalle von vornherein aussichtslos war, so konnte unter Berücksichtigung und Verwertung des krystallinischen Charakters der Ausscheidung praktisch nur noch der Versuch einer Selbstklärung durch

[1]) H. Kunz-Krause und O. Schweißinger, Vortrag, gehalten in der Abteilung Pharmazie der 79. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Dresden; Apotheker-Zeitung 1907, No. 77, Seite 825.

freiwilligen Bodengang der Krystalle in Frage kommen: eine Voraussetzung, die durch die mit verschiedenen Proben ausgeführten Versuche ihre volle Bestätigung fand. Die im Saft allmählich niedersinkenden Krystalle bilden alsbald einen der Gefäßwandung fest anhaftenden Bodensatz von himbeerroter Farbe! Damit darf das Problem der Klärung des derart getrübten Himbeersaftes praktisch als gelöst betrachtet werden.

Da die Menge des trübenden Stoffes verhältnismäßig eine äußerst geringe ist, so erfordert es einige Geduld und Zeit, um eine etwas größere Menge des Bodensatzes zu erhalten. Zwei Jahre hindurch war von meinem lieben Freunde Schweißinger der Bodensatz aus jedem Ballon, nachdem der Himbeersirup klar abgegossen war, derart gesammelt worden, daß aus dem mit Wasser aufgerührten Niederschlag der Rest des Zuckers durch mehrfach wiederholtes Aufschlämmen und sorgfältiges Auswaschen mit destilliertem Wasser entfernt und der Niederschlag hierauf an der Luft getrocknet wurde. Weitere Versuche haben dann ergeben, daß jene krystallinischen Ausscheidungen aber nicht nur aus dem fertigen und unverdünnten Himbeersirup, sondern — unter bestimmten Versuchsbedingungen: durch Zugabe gewisser Säuren — auch aus dem verdünnten Sirup, wie auch aus dem unverdünnten und verdünnten Preß-Rohsaft (Succus) erhalten werden können. Wurden Gemische von

Sirupus Rubi Idaei	20,0 g
Acidum hydrochloric. dilut.	2,0 g
Aqua destillata	150,0 g

zu denen in drei Vergleichsversuchen Himbeersirup aus dem Odenwald, dem Erzgebirge und aus der sächsischen Oberlausitz zur Verwendung kam, sich selbst überlassen, so zeigten diese Mischungen nur hinsichtlich ihrer Haltbarkeit, bedingt durch eine sehr verschieden stark auftretende Entwickelung sprossender Hefezellen und Pilzfäden, ein abweichendes Verhalten. Dagegen konnte in allen Proben nach drei bis vier Tagen — wenn auch in verschieden starkem Grade — die Abscheidung eines feinen, krystallinischen Niederschlages am Boden der Gefäße oder selbst in Form gut ausgebildeter Einzelkrystalle auf den Hefezellen und Pilzfäden beobachtet werden.

Zur weiteren Prüfung des Einflusses der Salzsäure, wie anderer und insbesondere organischer Säuren, auf die Entstehung der fraglichen Ausscheidungen im Sirup, wie im Preßsaft, wurde die Untersuchung noch auf das Verhalten folgender sieben Mischungen ausgedehnt:

1.	Himbeersaft	50 Teile
	Wasser	50 „
	Weingeist	10 „
	Salzsäure	5 „
2.	Himbeersaft	100 Teile
	Salzsäure	5 „
3.	Unverkochter, filtrierter Preßsaft (Succus)	30 Teile
	Wasser	70 „
	Salzsäure	5 „

4. Preßsaft wie bei 3, unverdünnt, versetzt mit Weinsäure
5. Preßsaft wie bei 3, unverdünnt, versetzt mit Zitronensäure
6. Preßsaft wie bei 3, unverdünnt, versetzt mit Salzsäure
7. Preßsaft wie bei 3, unverdünnt, versetzt mit Ameisensäure.

Alle diese Mischungen — mit Ausnahme des im Ansatz „7" mit Ameisensäure versetzten Preßsaftes — zeigten, abgesehen von den hinsichtlich der Menge, Form und Färbung der Krystalle zum Teil nicht unwesentlichen Verschiedenheiten, doch insofern das gleiche Verhalten, als sie übereinstimmend mikrokrystallinische Abscheidungen lieferten. In dem aus der mit Ameisensäure angesäuerten Preßsaftprobe stammenden Niederschlage (7) konnten, wie schon erwähnt, zunächst überhaupt keine Krystalle nachgewiesen werden, und in den Proben (3), (4) und (5) waren nur wenige und sehr kleine Krystalle zur Abscheidung gekommen. Dagegen bestanden die Niederschläge aus den Mischungen (1), (2) und (6) fast lediglich aus gut ausgebildeten, mehr oder weniger rötlich gefärbten Krystallen. Am vollkommensten waren im allgemeinen stets die aus dem fertigen Sirup ausgeschiedenen Krystalle ausgebildet.

Anwesenheit von selbst nur geringen Mengen Alkohol verhindert bzw. verzögert zum mindesten, wie aus den beiden folgenden Versuchsergebnissen ersichtlich, zum Unterschied von verkochtem Saft (Versuch 1), die Abscheidung der Krystalle aus dem Preßsaft. Eine Mischung aus:

8.	Preßsaft	100 Teile
	Spiritus	10 „
	Salzsäure	5 „

läßt erst bei 370facher Vergrößerung neben mikroskopischem Krystallgrieß derbe, anscheinend rhombische, in den Umrissen undeutliche Krystalle erkennen, und eine solche aus:

9.	Preßsaft	30 Teile
	Wasser	70 „
	Spiritus	10 „
	Salzsäure	2 „

zeigt neben vereinzelten sternförmig angeordneten Nadeln im übrigen das gleiche Verhalten.

Nach längerem — mehrmonatigem — Stehen liefert auch der mit Ameisensäure versetzte Preßsaft (Versuch 7) die gleichen Krystallabscheidungen, zum Teil selbst in besonders schöner Ausbildung, wie die Mischungen (1), (2) und (6).

Diese Versuche zeigen sonach:

1. daß der Eintritt der Krystallabscheidung durch die Gegenwart freier Säure, wenn nicht unmittelbar bedingt, so doch beschleunigt wird, und zwar ebensowohl im fertigen, verkochten Sirup, wie im Rohsaft;
2. daß starke Säuren, wie Salzsäure, nach dieser Richtung am meisten fördernd wirken und durch die schwächeren organischen Säuren nur unvollkommen ersetzt werden können; und endlich
3. daß Ameisensäure die Krystallabscheidung erst nach längerer Zeit auszulösen vermag.

Für die weitere, eingehendere Untersuchung des interessanten Körpers standen mir im ganzen zunächst nur 14,8 g Rohmaterial zur Verfügung, die in der oben geschilderten mühsamen Weise von O. Schweißinger im Verlaufe der Jahre 1905 und 1906 aus etwa 1000 kg Himbeersaft gesammelt worden waren. In der Zwischenzeit bin ich von anderer Seite in den Besitz größerer Mengen Rohmaterial gekommen, die mir eine weitere Vertiefung der Untersuchung ermöglicht haben und auf deren Gewinnung ich weiterhin noch näher zurückzukommen haben werde. Die Ausscheidungen stellten und stellen stets, wie bereits eingangs angedeutet, ein dunkelhimbeerrotes, etwas glänzendes, speckstein-seidenartig anzufühlendes Krystallpulver dar, das aus schon unter der Lupe erkennbaren, farblosen, aber mit rotem Farbstoff durchsetzten, stark glänzenden Prismen besteht (Mikrobild a). Beim vorsichtigen Erhitzen auf Platinblech oder auf einem Tiegeldeckel (bzw. Objektträger) bedeckt sich das rote Pulver zunächst mit einem Sublimat schwefelgelber, stark glänzender Prismen (Mikrobild d) und verbrennt dann ohne vorher zu schmelzen und ohne einen Rückstand zu hinterlassen. Der Körper war sonach in seiner ganzen Masse rein organisch und frei von Mineralbestandteilen.

Ebenso war er frei von Ammoniak. Er ist unlöslich in Wasser, Aether und — mit Ausnahme von Alkohol — auch in allen übrigen gebräuchlichen indifferenten Lösungsmitteln. Selbst von 90 v. H. starkem Weingeist wird er in nur sehr geringem Grade aufgenommen, merklicher dagegen — wenigstens bei Siedehitze, und zwar im Verhältnis von 1 : 125 Teilen Lösungsmittel — von absolutem Alkohol, aus welch' letzterer Lösung er auch beim Erkalten in schön ausgebildeten Krystallen erhalten werden kann. Für die Zwecke der Reinigung war jedoch dieses Verhalten nicht verwertbar, denn abgesehen von der hierfür immer noch zu geringen Löslichkeit zeigten die Krystalle selbst nach mehrmaligem Umkrystallisieren infolge adsorptiv festgehaltenen, eingelagerten Farbstoffes stets noch schwache Rotfärbung.

Im vorhergehenden wurde nun bereits der Nachweis geführt, daß die Abscheidung der Krystalle durch Säuren beschleunigt wird (Mikrobild b und c). Der damit angedeutete sauere Charakter des Körpers fand eine Bestätigung durch sein Verhalten zu Alkalien: Beim Uebergießen mit Natronlauge nehmen die roten Krystalle eine tief grüne Farbe an, indem sich zunächst ein schwer lösliches Natriumsalz bildet. Bei weiterem Zusatz von Wasser geht das Natriumsalz dann mit tief goldgelber Farbe in Lösung. Diese als Begleiterscheinung auftretende Grünfärbung durch Aetzalkalien — obwohl, wie die weitere Untersuchung zeigte, dem reinen Körper nicht eigentümlich — war insofern für seine schließliche Wesensermittelung von Bedeutung, als sie mir einen ersten Anhalt hinsichtlich seiner Hingehörigkeit im System der Kohlenstoffverbindungen durch den Hinweis auf verwandtschaftliche Beziehungen des Körpers zu der sogenannten Kaffeegerbsäure — dem Kaffeetannoid — und zu Ellagsäure, und damit zu den Tannoiden überhaupt gab. Ersteres wird — in der ursprüng-

lichen, nach den Untersuchungen von K. Gorter[1]) in der Hauptsache aus den beiden krystallisierenden Säuren: Chlorogensäure und Coffalsäure bestehenden amorphen Form — durch die Aetzalkalien wie auch durch Ammoniak infolge der von Rochleder[2]) dabei angenommenen Bildung eines besonderen, von ihm als „Viridinsäure" bezeichneten Umwandlungsproduktes ebenfalls tief grün gefärbt, während Ellagsäure mit den Alkali-Erdhydroxyden — Kalk- und Barytwasser — gelbe, rasch grün werdende Fällungen gibt.

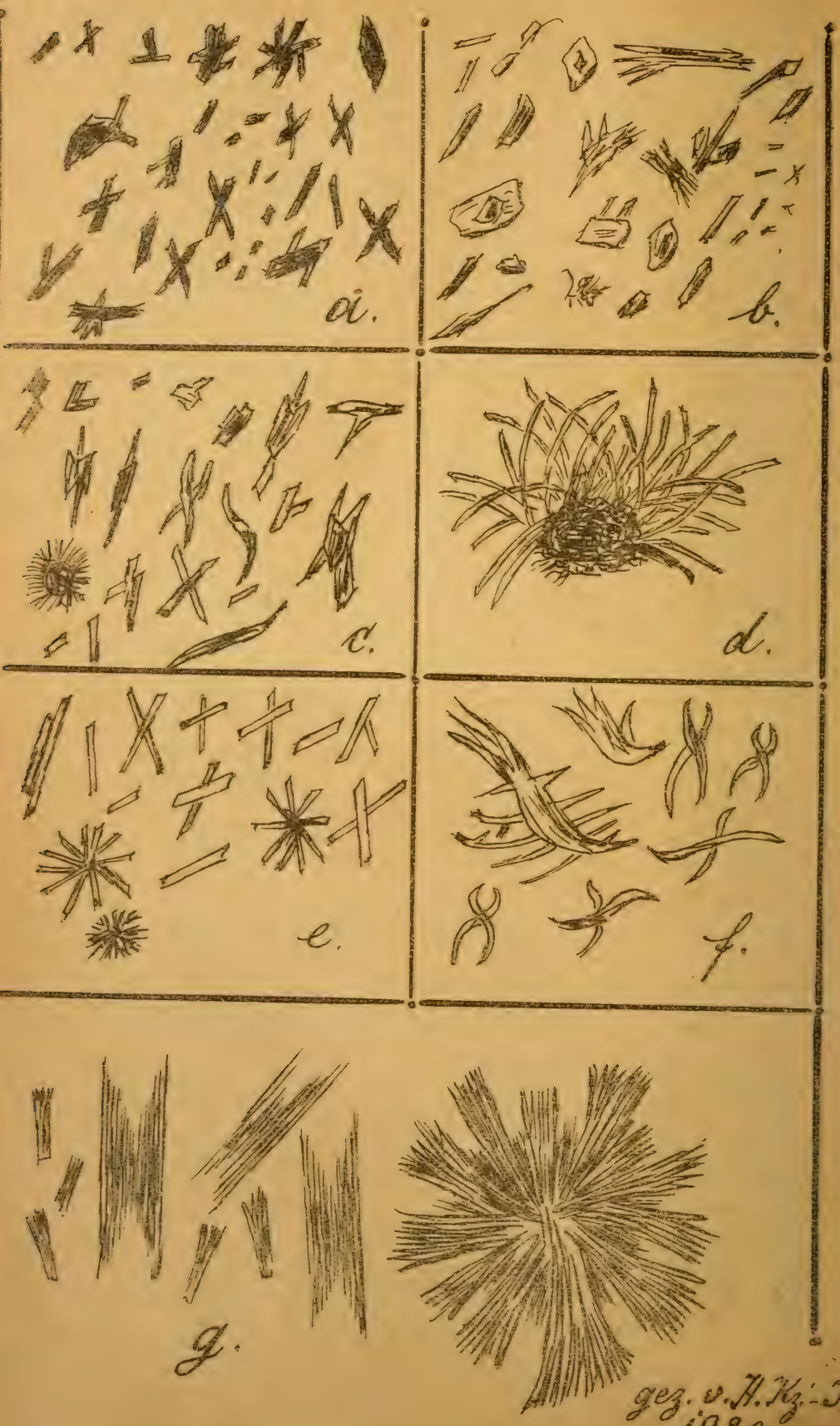
Hinsichtlich der Grünfärbung der Krystallausscheidung aus Himbeersaft und der amorphen, sogenannten Kaffeegerbsäure durch Aetzalkalien bzw. Ammoniak besteht somit insofern Uebereinstimmung, als in beiden Fällen diese Farbenreaktion nicht den reinen Verbindungen eigentümlich, sondern nur durch beigemengte Verunreinigungen bedingt ist. Trotzdem hat sie mich, wie bereits erwähnt, auf den rechten Weg der Erkenntnis der wahren Natur jener Ausscheidungen geführt.

Eine völlige Reinigung des Rohkörpers über das Natriumsalz war trotzdem — selbst durch wiederholtes Lösen in Natronlauge und Ausfällen mit Säure — nicht zu erreichen. Ebensowenig konnte durch Behandeln mit Wasserstoffperoxyd und mit Schwefligsäure in der Kälte, oder durch längeres Erwärmen der alkalischen Lösung und Ausfällen mit Säure eine Entfärbung der Rohsäure erzielt werden. Dagegen gelingt die Zerstörung des Farbstoffes und die Gewinnung der Verbindung in chemisch-reinem Zustande überraschend glatt durch Erwärmen der stark natralkalischen Lösung der roten Rohsäure mit der hinreichenden Menge Wasserstoffperoxyd auf dem Wasserbade.

Unter Abscheidung bräunlicher amorpher Massen tritt fast augenblicklich Entfärbung ein und aus dem Filtrate scheiden sich nach dem Uebersättigen mit Eisessig prächtige farblose, glasglänzende, teils zu Sternen vereinigte Prismen, teils hirschgeweihartig gekrümmte und verzweigte Krystallverbände ab (Mikrobild e und f).

Der in dieser Weise gereinigte Körper stellt in der Masse ein schwach grünlichgelb gefärbtes Krystallpulver dar, mit im wesentlichen den gleichen Eigenschaften wie die Rohsäure. Beim Erhitzen sublimiert er in Form prächtiger, schwach zitronengelb gefärbter Prismen und verbrennt ohne zu schmelzen und ohne einen Rückstand zu hinterlassen. Dieses für Ellagsäure kennzeichnende Verhalten findet sich bereits bei Limpricht[3]) in treffender Weise mit den Worten beschrieben: „in höherer Temperatur verkohlt sie ohne zu schmelzen und setzt dabei feine schwefelgelbe Krystallnadeln an der Oberfläche ab." Die Verbindung ist so gut wie unlöslich in Wasser, Methylalkohol, Aether, Essigäther, Eisessig und Chloroform wie auch — in Uebereinstimmung

[1]) Arch. d. Pharm. 247 (1909), S. 184.
[2]) Ann. Chem. Pharm. 63 (1847), S. 193.
[3]) Lehrbuch der organischen Chemie 1862. S. 650.


a.
b.
c.
d.
e.
f.
g.
gez. v. H. Kz.-Krse.
1920.

mit Ellagsäure — in konzentrierter wässeriger Chloralhydratlösung (5 : 2 H_2O). Das beste Lösungsmittel ist Pyridin, mit dem sich der Körper unter Mitcintritt von 1 Mol. H_2O in der für Ellagsäure kennzeichnenden Weise zu einer in prächtigen hellgelben Prismen krystallisierenden, komplex-molekularen Verbindung vereinigt, die beim Erwärmen auf 100–116° im Trockenschrank alles Pyridin wieder abgibt. Die molekulare Zusammensetzung der Verbindung — die sich in breiten, wie Harnstoff längsstreifigen und an den Enden in besonders kennzeichnender Weise zwei- bis mehrfach schwalbenschwanzartig geteilten, ordensternartig vergesellschafteten Prismen ausscheidet (Mikrobild g) — und damit auch ein erster experimenteller Beweis für die Wesensgleichheit der Krystalle mit Ellagsäure ergab sich aus folgenden analytischen Werten:

Erläuterungen zu den Mikrokrystallbildern.

Optik: E. Leitz, Objekt. 3, Okul. 5.

a) Durch freiwilligen Bodengang aus verkochtem Himbeersaft (Sirupus Rubi Idaei) ausgeschiedene Ellagsäure (Rohsäure), durch eingelagerten Himbeerfarbstoff tief rot gefärbt. Vgl. S. 196.

b) Aus Himbeerrohsaft (Succus) durch Zusatz von Salzsäure ausgeschiedene Ellagsäure, untermischt mit organischen Fremdkörpern aus dem Preßsaft. Vgl. S. 196.

c) Aus verdünntem verkochten Himbeersaft (Sirupus Rubi Idaei) durch Zusatz von Salzsäure ausgeschiedene Ellagsäure. Reinere Krystallisationen als die nach b) erhaltenen Ausscheidungen. Vgl. S. 196.

d) Sublimat von reiner Ellagsäure durch starkes Erhitzen (am besten auf einem Uhrglase!) erhältlich. Schwefelgelbe, stark glänzende, zum Teil haarfeine und säbelartig gebogene rhombische Prismen. Vgl. S. 196.

e) Reinsäure, aus der wässerig-alkalischen Lösung der reinen Ellagsäure durch Eisessig gefällt. Meist paarig gekreuzte, gut ausgebildete rhombische, farblose Prismen; vereinzelt auch zu ordenssternartigen Krystallverbänden vereinigt. Vgl. S. 197.

f) Reinsäure. Sigmoide Grundformen, teils paarig beißzangenartig gekreuzt, teils zu geweihartig gekrümmten und verzweigten Krystallverbänden mit zwei- bis dreifach geteilten Zinkenenden vereinigt. Aus der Lösung des Kaliumsalzes der Ellagsäure in 50 v. H. starkem Alkohol durch Uebersättigen mit Eisessig in absolut alkoholischer Lösung und Verdünnen der sauren alkoholischen Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung erhalten. Vgl. S. 197 und S. 201.

g) Pyridin-Ellagsäure. Aus der kochend heiß gesättigten Lösung in Pyridin. Teils wie Harnstoff längsstreifige, breite Scheinprismen, durch Aneinanderlagerung zahlreicher dünner Einzelprismen zu raphidenartigen Krystallverbänden entstanden, an die Blattstruktur von Gingko biloba erinnernd; teils flächig-sternartige, vielstrahlige Prismenverbände mit zahlreichen Teilungen der Strahlenenden, im Gesamteindruck an die Blattschuppen der Elaeagnus-Arten (E. angustifolia, E. fulgens) erinnernd. Vgl. S. 199.

1,3022 g der schwefelsäuretrockenen Pyridinverbindung verloren, in der oben angegebenen Weise bis zum Dauergewicht erhitzt, 0,4312 g an Gewicht = 33,11 v. H. Pyridin.

	Berechnet für:	
	$(C_{14}H_6O_8.H_2O).2\,C_5H_5N$	$C_{14}H_6O_8.C_5H_5N$
Gefunden:	320 158	302 79
	478	381
C_5H_5N 33,11 v. H.	33,05 v. H.	20,73 v. H.

Die Pyridin-Ellagsäure besitzt somit die Zusammensetzung: $(C_{14}H_6O_8.H_2O).2\,C_5H_5N$.

Beiläufig sei schon in diesem Zusammenhange mitgeteilt, daß sich dieses Verhalten des Pyridins — und gegebenenfalls gleich geeigneter anderer Basen —: mit gewissen Körpern äqui- bzw. bimolekulare, durch bloßes Erhitzen wieder zerlegbare Verbindungen zu bilden, auch als eine weitere, einfache und dabei genaue Methode zur Molekulargewichtsbestimmung verwenden läßt, worüber ich an anderer Stelle im Zusammenhange berichten werde.

Mit Rücksicht auf eine die Löslichkeit der Ellagsäure in Pyridin betreffende Bemerkung von Trunkel[1]): „Aus diesem .... Produkte kann man — nach dem Verfahren Nierenstein's[2]) — durch Umkrystallisieren aus Pyridin ein analysenreines Präparat (gemeint ist Ellagsäure) erhalten" — aus der geschlossen werden muß, daß Nierenstein von Trunkel für den Entdecker der Löslichkeit der Ellagsäure in Pyridin gehalten wird — sei beiläufig darauf hingewiesen, daß das Erstrecht auf diese Beobachtung Julius Hausmann[3]) gebührt. Außer der Angabe auf Seite 37 seiner Dissertation: „.... jedoch ist die Schwierigkeit des Umkrystallisierens (der Ellagsäure) durch die mit Pyridin erzielten Erfolge behoben worden. Die Ellagsäure löst sich nämlich in Pyridin sehr leicht und auf Zusatz von warmem Alkohol beginnt die Ausscheidung hellgelber Nadeln, die eine Pyridinverbindung der Ellagsäure vorstellen" findet sich noch in der „Zusammenstellung" auf Seite 39 die ausführlichere Feststellung: „Für die Reinigung der letzteren (Ellagsäure) eignet sich als Lösungsmittel das Pyridin, in dem sie sich leicht löst. Auf Zusatz von Alkohol krystallisiert eine Pyridinverbindung der Ellagsäure in prachtvollen Nadeln aus, beim Erhitzen auf 100° entweicht das Pyridin, und es bleibt die reine Ellagsäure zurück."

Eine Analyse dieser Pyridin-Ellagsäure-Verbindung scheint Hausmann nicht vorgenommen zu haben. Dagegen konnte ich bereits im Jahre 1898 den Nachweis führen[4]), daß die als innere

[1]) Hans Trunkel, „Ein einfaches Verfahren zur Gewinnung größerer Mengen Ellagsäure"; Arch. d. Pharm. **248** (1910), S. 203.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **41** (1908), S. 3015.

[3]) Beiträge zur Kenntnis des Galloflavins, Inaug.-Dissertation, Bern, 1896.

[4]) H. Kunz-Krause, Ueber das Verhalten einiger Gruppen cyklischer Verbindungen zu metallischem Natrium; Arch. d. Pharm. **236** (1898), S. 564.

Säureanhydride (δ-Lactone) bis zu einem gewissen Grade der Ellagsäure konstitutionsverwandten „Cumarole" (Oxy- und Alkoxylcumarine)[1]) mit verschiedenen flüssigen cyklischen Basen, wie Anilin, Pyridin, Chinolin u. ä. zu schön krystallisierenden molekularen Verbindungen zusammentreten, in denen jene Basen offenbar ebenso die Rolle des Krystallwassers spielen, wie es für verschiedene Pflanzenbasen bezüglich des Alkohols und Chloroforms[2]) bekannt ist. Weiterhin habe ich auf Grund des für das Pyridin-4-Oxy-5-Methoxycumarol (Chrysatropasäure) geführten Nachweises seiner der Formel: $C_{10}H_8O_4.C_5H_5N$ entsprechenden Molekularzusammensetzung bereits in demselben Jahre auf die voraussichtlich gleichartige Zusammensetzung auch der Ellagsäure-Pyridin-Verbindung hingewiesen[3]): ein Analogieschluß, der durch das obige Ergebnis der Analyse dieser Verbindung somit seine erstmalige experimentelle Bestätigung im Sinne der Formel $(C_{14}H_6O_8.H_2O).2C_5H_5N$ gefunden hat.

Eigenartige, an Hirschgeweihe erinnernde „sigmoïde" Krystallformen der Ellagsäure werden in besonders schöner Ausbildung erhalten, wenn man die Lösung ihres Kaliumsalzes in 50 v. H. starkem Alkohol mit einer absolut alkoholischen Lösung von Eisessig übersättigt und dann mit Wasser bis zur Trübung versetzt (Mikrobild f).

Läßt man zu den Krystallen der Säure unter dem Mikroskop Natron- oder Kalilauge treten, so gehen sie sofort in prächtige, rein goldgelb gefärbte Krystalle des betreffenden Alkalisalzes über. Beim Uebergießen der Säure mit Alkalilauge entsteht zunächst das betreffende, schwer lösliche Alkalisalz, das auf Zugabe von mehr Wasser mit tiefgelber, beim Stehen an der Luft nach rotgelb umschlagender Farbe in Lösung geht. Ferrichlorid erzeugt zunächst Grünfärbung, die nach und nach in Blauschwarz übergeht. Beim Erwärmen mit Ferrichlorid geht die Säure — wie Ellagsäure — mit schwarzblauer Farbe in Lösung, die durch Schwefligsäure, unter erneuter Abscheidung des Körpers in Form eines grünlich-grauen Niederschlages, entfärbt wird[4]). Ammoniakalische Silbernitratlösung wird — wie durch Pyrogallol — bereits in der Kälte und sofort reduziert. In der Lösung des Natriumsalzes erzeugen Kalk- und Barytwasser gelbe, rasch grün werdende Niederschläge. Beim Eindunsten der Säure mit Salpetrigsäure haltiger Salpetersäure hinterbleibt ein Rückstand, der sich

---

[1]) H. Kunz-Krause, Untersuchungen in der Zimmtsäure-Reihe: I. Mitteilung. Ber. d. d. chem. Ges. **31** (1898), S. 1189.

[2]) Vgl. Ernst Schmidt, Berberin-Chloroform; Arch. d. Pharm. **225** (1887), S. 145; H. Kunz-Krause, Beiträge zur Kenntnis des Emetins; ebenda Bd. **232** (1894), S. 469.

[3]) H. Kunz-Krause, Beiträge zur Kenntnis der Pflanzenstoffe; Fragmente zu einer Monographie der Tannoide. Pharm. Zentralhalle 1898, S. 444; vgl. auch Real-Enzyklopädie der ges. Pharm., 2. Aufl., Bd. 5, SS. 482 u. 602 (Schrifttumnachweise).

[4]) Vgl. bei Limpricht, a. a. O. S. 650.

in Wasser mit prächtig carmoisin-(himbeer-)roter Farbe löst, wie dies zuerst von Grießmayer als für Ellagsäure kennzeichnend angegeben worden ist. Ebenso liefern die reinen Krystalle die sogenannte Grießmayer'sche Reaktion[1]) auf Gerbsäure: Rotfärbung der mit verdünnter Jodlösung versetzten Tannoidlösung durch Alkalien und alkalisch reagierende Karbonate. War der Körper durch dieses gesamte Verhalten schon hinreichend als wesensgleich mit Ellagsäure gekennzeichnet, so fanden diese Befunde ihre weitere endgültige Bestätigung durch die Ergebnisse der Elementaranalyse. Die Verbrennung wurde mit vorgelegtem Kupferoxyd im Sauerstoffstrome, und zwar:

bei Analyse I mit der nur im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure,
bei Analyse II mit der bei 120—125°, und
bei Analyse III mit der bei 200°

bis zum Dauergewicht getrockneten Substanz ausgeführt.

I. 0,1894 g lieferten 0,3415 g CO_2 und 0,0608 g H_2O.
II. 0,1574 g lieferten 0,3200 g CO_2 und 0,0356 g H_2O.
III. 0,2332 g lieferten 0,4720 g CO_2 und 0,0528 g H_2O.

	Gefunden: I.	Berechnet für: $C_{14}H_6O_8 + 2H_2O$	Gefunden: II.	Gefunden: III.	Berechnet für: $C_{14}H_6O_8$
C	49,17	49,70	55,45	55,26	55,63
H	3,56	2,95	2,51	2,52	1,99

Die Menge der in den Himbeeren vorkommenden Ellagsäure ist äußerst gering. Wie bereits eingangs erwähnt, wurden

I. aus 1000 kg Sirup (= 350 kg Preßsaft) 14,8 g rohe (gefärbte) Ellagsäure = 0,00148 v. H. des Sirups, 0,004228 v. H. des Preßsaftes,

in einem anderen Falle

II. aus 95 kg Sirup (= 33,25 kg Preßsaft) 1,260 g rohe (gefärbte) Ellagsäure = 0,00132 v. H. des Sirups, 0,003789 v. H. des Preßsaftes

gewonnen.

Unter Zugrundelegung der erfahrungsgemäßen Preßsaft-Ausbeute von 10 Teilen Preßsaft aus 14,4 Teilen frischen Beeren würde sich somit der an Hand der freiwilligen Ausscheidung aus dem verkochten Sirup rechnerisch feststellbare Gehalt der frischen Himbeeren nach I. zu 0,002936 v. H., nach II. zu 0,002631 v. H. Ellagsäure ergeben.

Eine erhöhte Bedeutung in analytischer wie pflanzenphysiologischer Hinsicht dürfte obigen Zahlen bezüglich ihrer bemerkenswerten Uebereinstimmung noch deshalb beizumessen sein, weil die zu den beiden Säften verarbeiteten Himbeeren Ernten verschiedener Jahrgänge entstammten. Als Mittelwert berechnet sich aus ihnen somit der Gehalt an Ellagsäure ($C_{14}H_6O_8 + 2H_2O$)

für den fertigen Sirup ..... zu 0,00140 v. H.
für den Preßsaft ..... zu 0,004008 v. H.
für die frischen Beeren .... zu 0,002783 v. H.

Da nun aber der Himbeersaft freiwillig nicht restlos seinen Gesamtgehalt an Ellagsäure abscheiden dürfte, so wird der tat-

[1]) Ann. Chem. Pharm. 160 (1871). S. 55; vgl. auch E. Merck's Reagentienverzeichnis, 4. Auflage 1916, unter den Namen: Grießmayer (S. 155), Nasse (S. 291) und Schweißinger (S. 379).

sächliche Gehalt der Himbeeren an solcher wohl — wenn auch nur um ein geringes — höher anzunehmen sein, wobei aber andererseits zu berücksichtigen ist, daß diese Differenz — wenn nicht überhaupt ausgeglichen — so doch wesentlich verringert wird durch den von den Krystallen der sich stets gefärbt ausscheidenden Säure mitgerissenen Himbeerfarbstoff.

Obige Gehaltsberechnung der Himbeeren selbst und ihres Preßsaftes an Ellagsäure wird nun aber nur dann ihre einwandfreie Berechtigung haben, wenn zum voraus angenommen werden darf, daß die Ellagsäure überhaupt bereits vorgebildet in den Himbeeren vorhanden ist! Dies erscheint mir jedoch zunächst deshalb zweifelhaft, weil es anderenfalls nicht zu erklären sein würde, wie diese so außerordentlich geringen Mengen Ellagsäure trotzdem hinreichen können, den Himbeersaft in seiner ganzen Masse — und zwar nur vorübergehend — getrübt erscheinen zu lassen. Weiterhin würde bei Annahme schon in den Beeren vorgebildet vorhandener Ellagsäure aber auch eine Erklärung dafür kaum zu erbringen sein, daß ein so außerordentlich schwer löslicher Körper wie die Ellagsäure, der, einmal aus seiner Lösung abgeschieden, in Wasser und Alkohol so gut wie unlöslich ist, sich nicht bereits in den durch Pflanzensäuren natürlich saueren Beeren — und damit unter für seine Ausscheidung besonders günstigen Bedingungen —, jedenfalls aber während ihrer Vergärung und zum mindesten endlich im ausgepreßten, vergorenen Rohsaft abscheidet.

Alle diese Ueberlegungen und Tatsachen führen mit zwingender Notwendigkeit zu der Annahme, daß die Ellagsäure weder in den frischen Beeren noch auch in dem ausgepreßten Rohsafte bereits vorgebildet vorhanden ist, sondern daß sie erst aus einem Molekularkomplexe höherer Ordnung abgespalten wird und dann in den verkochten fertigen Sirup in Form einer zunächst kolloidalen Lösung übergeht, um dann weiterhin — infolge ihres allmählichen Ueberganges in den krystalloiden Zustand — in Form anfänglich äußerst feiner Mikroprismen vorübergehend — bis zu deren endlicher Abscheidung als krystallinischer Niederschlag — die eingangs erörterte Erscheinung der zeitweiligen Trübung des Himbeersaftes zu veranlassen. Damit würden obige Gehaltsberechnungen an Ellagsäure für die Beeren und den Preßsaft dahin zu verstehen sein, daß unter bestimmten, besonders günstigen Verhältnissen in den Himbeeren ein Molekularkomplex noch unbekannter Art in einer Menge entsteht, die als einen Spaltling jenes höher molekularen Inhaltsstoffes der Himbeeren Ellagsäure in den oben berechneten Gehaltswerten liefert. Zeigten die Ausbeuten an Ellagsäure nach den oben mitgeteilten Zahlen und Berechnungen für die beiden für sie in Betracht kommenden Jahre 1905 und 1906 eine weitgehende Uebereinstimmung, so lassen doch die Beobachtungen aus den Jahren 1909 und 1911 in besonders sinnfälliger Weise die

Abhängigkeit der Entstehung jenes Ellagsäure abspaltenden Inhaltsstoffes der Himbeeren von den klimatischen Jahresverhältnissen erkennen.

Während nach den mir von fachmännischer Seite gewordenen Auskünften in dem an Niederschlägen reicheren Sommer des Jahres 1909 die Himbeeren-Ernte eine für die in Frage kommende Gegend des sächsischen Erzgebirges normale war und damit auch die Ausbeute an Preßsaft sich in den gewohnten Grenzen bewegt hatte, lieferte der heiße und trockene Sommer des Jahres 1911 kaum 4 v. H. der Beerenernte normaler Jahre, und außerdem betrug auch die Preßsaftausbeute aus den Beeren nur gegen 33⅓ v. H. normaler, d. h. an Niederschlägen reicherer und weniger heißer Jahre. Dafür kam aber in dem verkochten Himbeersafte des Jahres 1909 so gut wie keine Ellagsäure zur Abscheidung, während aus 450 kg Himbeersaft der Jahre 1910/11 30,04 g rohe (rotgefärbte) Ellagsäure gesammelt werden konnten, die somit nach der oben befolgten Berechnungsart

für den fertigen Sirup .... 0,006675 v. H. Ellagsäure
für den Preßsaft ..... 0,019073 v. H. Ellagsäure
für die frischen Beeren .... 0,013245 v. H. Ellagsäure

d. h. dem vier- bis fünffachen Betrage des für die Jahre 1905 bis 1906 festgestellten Gehaltes entsprechen würden.

Aus diesen Erfahrungen darf somit der Schluß gezogen werden, daß zwischen den klimatischen Jahresverhältnissen und dem Auftreten des Ellagsäure abspaltenden Inhaltsstoffes der Himbeeren offenbar enge Wechselbeziehungen bestehen, indem Trockenheit und hohe Sommertemperatur seine Bildung begünstigen, größere Bodenfeuchtigkeit und damit erhöhte Aufnahmemöglichkeit von Wasser durch die Himbeerpflanzen in Verbindung mit verminderter Licht- und Wärmezufuhr seiner Entstehung entgegenwirken. Sonach wird mit jenem Ellagsäure abspaltenden Inhaltsstoff der Himbeeren besonders bei Ernten aus trockenen und heißen Jahren zu rechnen sein. Schließlich sei noch bezüglich des im vorhergehenden vertretenen Ausscheidungsvorganges der Ellagsäure im verkochten Himbeersafte durch die Zwischenphase des Ellagsäure-Kolloids darauf hingewiesen, daß diese Erscheinung lediglich den allgemein bekannten Vorgängen an die Seite tritt, wie sie als Nachtrübungen bei gewissen, durch Extraktion von Pflanzenstoffen hergestellten alkoholischen Tinkturen so häufig zu beobachten sind[1]), die dann in der Regel mit der Ausscheidung unlöslicher Molekularkomplexe aus der betreffenden alkoholischen (oder auch wässerig-alkoholischen bzw. wässerigen) Lösung (Tinktur) ihren äußerlich wahrnehmbaren Abschluß finden: Vorgänge, die ich seinerzeit unter dem Begriff des „Arbeitens“ der betreffenden Tinkturen zusammengefaßt habe[2]). Ein für die hier zur Erörterung stehende

[1]) Vgl. H. Kunz-Krause, „Müssen Tinkturen klar und ohne Bodensatz sein“, Apotheker-Zeitung 1903, No. 1 u. 2 (S. 1 ff.); Pharm. Zentralhalle 43 (1902), S. 659.

[2]) Apotheker-Zeitung 1903, S. 18; Pharm. Zentralhalle 43 (1902), S. 670.

Frage der Ausscheidung von Ellagsäure besonders wertvolles Seitenstück derartiger intramolekularer Arbeit bietet der alkoholische Auszug der Galläpfel: die Tinctura Gallarum, die im frischen Zustande, d. h. ursprünglich, wie allgemein bekannt, aus der alkoholischen Lösung des in Wasser und Alkohol äußerst leicht löslichen Gallyltannoids: der sogenannten Galläpfelgerbsäure besteht. Wie ich bereits im Jahre 1898 mit den Worten: „Besonders hervorzuheben ist hier aber ihre (d. h. der Ellagsäure) spontane Entstehung aus dem Tannin der Galläpfel" angedeutet habe[1]), erleidet dieser primäre Bestandteil der Galläpfeltinktur unter bestimmten Bedingungen selbst in Form dieser seiner alkoholischen Lösung bzw. gerade in dieser Lösungsform eine Aufspaltung unter Bildung von Ellagsäure[2]).

Von besonderer pflanzenphysiologischer wie phytochemischer Bedeutung erschien nun noch die Frage nach der Natur des Inhaltsstoffes der Himbeeren, dessen Zerfall bzw. Umwandlung die Ellagsäure ihre Entstehung verdankt.

Ihre engen genetischen Beziehungen zu den eigentlichen „Tannoiden" schienen zunächst auf eine derartige Verbindung als Muttersubstanz der Ellagsäure hinzuweisen. Anderenteils war aber ein nicht minder beachtlicher Hinweis für die Ergründung ihrer Entstehung bzw. Herkunft in ihrer auffälligen steten Vergesellschaftung mit dem Farbstoff der Himbeeren bei ihrem Uebergang in den krystalloiden Zustand und selbst bei ihrer Ausscheidung in Form gut ausgebildeter Krystalle gegeben. Wenn nun auch diese Frage bis jetzt experimentell noch nicht endgültig gelöst werden konnte, so hat doch die vergleichende Untersuchung und Beobachtung von aus fast farbstofffreien sogenannten weißen Gartenhimbeeren hergestelltem Himbeersafte zu folgenden Ergebnissen geführt:

Aus 250 g dieses von O. Schweißinger für diese Versuchszwecke im Jahre 1907 hergestellten Saftes, der ursprünglich fast farblos bis schwach weingelb gefärbt war, gegenwärtig eine tief malagabraune Farbe zeigt, im übrigen aber seinen Geruch und insbesondere auch seinen äußerst blumigen Geschmack voll bewahrt hat, hatten sich bis zur Stunde nur wenige Milligramme eines völlig farblosen Niederschlages am Boden des Gefäßes abgeschieden! Die Ausscheidung bestand aus gleichfalls völlig farblosen, mikroskopischen — mit wenigen Ausnahmen gekreuzter Paarlinge —, nur in Einzelkrystallen abgeschiedenen, glänzenden rhombischen Prismen, die durchgängig bedeutend kleiner waren, als die Krystalle aus rotem Himbeersafte. Beide Krystallisationen lassen sich nach ihrem unterschiedlichen Gesamteindruck etwa mit den Formen

[1]) Pharm. Zentralhalle 39 (1898), S. 444.

[2]) Die Erörterung der näheren Umstände, die bei den Umwandlungsvorgängen des Gallyltannoids in Frage kommen, wird Gegenstand einer demnächstigen besonderen Mitteilung sein. H. Kunz-Krause.

der Unterhefe und Sproßhefe vergleichen. Die Krystalle gingen durch eine Spur Natronlauge sofort und mit tief gelber Farbe in Lösung, und aus der alkalischen Lösung konnte nach ihrer Uebersättigung durch Essigsäure das alsbaldige Wiederauftreten der Krystalle — diesmal in Form winzigster und fast ausnahmslos paarig gekreuzter, farbloser Nädelchen — bequem unter dem Mikroskop verfolgt werden. Mit Salpetrigsäure haltiger Salpetersäure entstand die bekannte tief rote Farbenreaktion der Ellagsäure.

Diese Befunde sprechen sonach nicht für eine Entstehung der Ellagsäure aus einem anderen farblosen bzw. nicht auffällig gefärbten „primären", d. h. höher molekularen „Leukotannoid", sondern lassen offenbar genetische Beziehungen des „sekundären Leukotannoids" Ellagsäure zu dem roten Farbstoff der Himbeeren erkennen, der wie verschiedene andere gefärbte pflanzliche Inhaltsstoffe zweifellos ebenfalls Beziehungen zu den Tannoiden überhaupt und damit auch zu deren leukotannoiden Vorphasen: den Tannogenen und „Prototannoiden" besitzt, für welche gefärbte Abkömmlinge dieser letzteren ich deshalb schon an dieser Stelle — weitere Begründung vorbehalten — wie die vorerwähnten Bezeichnungen der „Leuko- bzw. Prototannoide" die Unterscheidung als „Chromotannoide" mit den Untergruppen der „Xanthotannoide", „Erythro-", „Glauko"-Tannoide u. a. als sprachliche Grundlage für die Unterscheidung der Gesamtheit der Tannoide in der Richtung ihrer Eigenfärbung in Vorschlag bringe. Man dürfte in der Annahme nicht fehlgreifen, daß die spurenweise Ausscheidung von Ellagsäure aus jenem farblosen Safte ebenfalls auf den auch in den weißen Himbeeren in geringen Mengen enthaltenen roten Farbstoff zurückzuführen ist.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Dresden, im September 1920.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Braunschweig.
Von H. Beckurts.

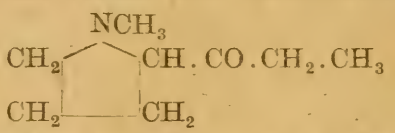
Ueber eine neue mit dem Tropin und Pseudotropin isomere Base aus den Rückständen der Cocainspaltungsprodukte.

Von J. Tröger und K. Schwarzenberg.

(Eingegangen den 16. VIII. 1921.)

Bei Aufarbeitung von Rückständen, die von den Spaltungsprodukten der Cocabasen herrührten und auf Pseudotropin untersucht wurden, beobachtete Herr Prof. Dr. Giesel, Leiter der braunschweigischen Chininfabrik, daß beim längeren Stehen von Mutterlaugen, aus denen die Abscheidung von Pseudotropinchlorhydrat erfolgt war, ein in Alkohol besonders leicht lösliches Chlorhydrat in schön ausgebildeten Krystallen zur Abscheidung kam. Gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Giesel hat dann der eine von uns größere Mengen dieses Chlorhydrates in genannter Chininfabrik isoliert und daraus eine bei 53° schmelzende Base gewonnen. In liebenswürdiger Weise sind uns dann Base und deren Chlorhydrat von seiten der obengenannten Firma durch Herrn Prof. Dr. Giesel zwecks weiterer Untersuchung überlassen worden, wofür wir hiermit unseren verbindlichsten Dank aussprechen. Leider stießen wir bei Untersuchung dieser neuen Base auf mancherlei praktische Schwierigkeiten, so daß vorläufig in Anbetracht des zur Verfügung stehenden Ausgangsmaterials das gesteckte Ziel längst nicht erreicht werden konnte. Diese neue Base vom Schmelzpunkt 53° ist eine sehr eigenartig weichlich riechende, unzersetzt destillierbare, aber bei mäßiger Wärme schon sehr flüchtige Substanz, deren Abkömmlinge sich durch große Wasserlöslichkeit auszeichnen. Nachdem auf Grund der Analysen einiger Derivate alle Tatsachen dafür sprachen, daß es sich in der neuen Base um ein Isomeres des Tropins und Pseudotropins handeln müsse, galt es, dies einwandfrei festzustellen und auch gleichzeitig zu ermitteln, ob die neue Base nicht etwa mit einem von den vielen Produkten, die in der Literatur als Isomere des Tropins verzeichnet sind, identisch ist. Scheinbar hat bei allen diesen Isomeren des Tropins, abgesehen vom Pseudotropin, das Material nie in großen Mengen vorgelegen, denn die Literaturangaben sind zumeist kurz und dürftig, zum Teil auch widersprechend, so daß man annehmen muß, daß eine eingehende Untersuchung von diesen sogenannten Tropinisomeren stets wegen Mangel an Zeit oder Material unterlassen worden ist. Mit dem α-Tropin, Metatropin und Paratropin, die in der Literatur als flüssige Basen beschrieben sind, kann die bei 53° schmelzende Base nicht

identisch sein. Gegen ein Gemisch von Tropin und Pseudotropin spricht der hohe Schmelzpunkt der Benzoylverbindung der neuen Base. Auch um das im Rohcocain in geringer Menge vorkommende Hygrin kann es sich bei der neuen Base nicht handeln, denn das Hygrin $C_8H_{15}NO$ ist ein Keton von nachstehender Formel:



während die bei 53° schmelzende Base Alkoholcharakter wie Tropin und Pseudotropin zeigt und eine gut charakterisierte Benzoylverbindung zu bilden imstande ist. Ladenburg und Roth[1]) beschreiben eine neben Tropin aus Rohbelladonin gewonnene, bei 241° siedende Base, die zwar dem Pseudotropin ähnlich, aber nicht damit identisch sein soll. Merling[2]) hält die bei der Spaltung von Belladonin neben Tropin auftretende Base, in der Ladenburg ein Oxytropin vermutet, für eine fremde Base, die im Rohbelladonin von Gehe & Co. neben Atropin und Belladonin vorkommen und weder mit Tropin, noch mit Pseudotropin identisch sein soll. Dürkopf[3]), der sich gleichfalls mit dem Studium des Belladonins befaßt hat und unter Belladonin die braunen bis zur Sirupdicke eingeengten Mutterlaugen versteht, die bei der Atropingewinnung kein krystallisiertes Alkaloid mehr geben, hält die sowohl von Ladenburg und Roth als auch von Merling aus den Zersetzungsprodukten des Rohbelladonins isolierte Base für Pseudotropin.

Hesse[4]) isolierte aus einem selbst dargestellten Rohatropin sowie aus den bei der Verarbeitung verbleibenden Mutterlaugen das Atropamin, das sich gegenüber der bisher aus dem Rohbelladonin isolierten Base durch krystallisationsfähige Salze auszeichnete. Eine Spaltung dieses Atropamins bzw. dessen Modifikation, des Belladonins, gab Pseudotropin und nicht Tropin, wie Merling angibt. Als E. Merck[5]) Apoatropin mit alkoholischer Kalilauge spaltete, gelangte er zu einem Spaltungsprodukte $C_8H_{15}NO$ vom Siedepunkt 227—229°, das zu einer weißen Krystallmasse erstarrte und das genannter Autor auf Grund der Eigenschaften des Gold- und Platinsalzes für Tropin hält. Merck zeigt ferner auf indirektem Wege, daß das von Hesse erhaltene basische Spaltungsprodukt mit dem Pseudotropin sicher nicht identisch ist. In einer späteren Mitteilung[6]) kommt E. Merck nochmals auf die Beziehungen zwischen Atropin, Apoatropin und Belladonin zurück und beweist, daß die von Hesse aus der Belladonnawurzel isolierte und als Atropamin bezeichnete Base mit dem Apoatropin sich deckt. Hesse, nachdem er die Identität der von ihm erhaltenen

---

[1]) Ber. **17**, 152.
[2]) Ber. **17**, 381.
[3]) Ber. **22**, 3183.
[4]) Ann. Chem. **261**, 87 u. Apotheker-Zeitung 1800.
[5]) Arch. d. Pharm. **230**, 139.
[6]) Arch. d. Pharm. **231**, 110.

Spaltungsbase mit dem Pseudotropin nicht mehr aufrecht erhalten konnte, habe dieselbe auf Grund des Schmelzpunktes des Platinsalzes für verschieden von den bisher aus den Solanumalkaloiden erhaltenen Spaltbasen erklärt und als β-Tropin bezeichnet. In der vorstehend zitierten Arbeit von Merck beschreibt genannter Autor das Pseudohyoscyamin, ein neues Alkaloid, das er neben Hyoscyamin und Hyoscin aus Duboisia myoporoides isolierte und dessen Spaltbase $C_8H_{15}NO$ er weder mit Tropin noch mit Pseudotropin identisch hält. Diese aus dem Pseudohyoscyamin beim Spalten gewonnene Base hält Merck für eine dem Tropin isomere Base. Die Base selbst ist in freier Form nicht isoliert worden, sondern nur in Form ihres Platinsalzes (rotgelbe Krystallgebilde ohne Schmelz- und Zersetzungspunkt) untersucht. Noch eine weitere mit Tropin und Pseudotropin isomere Base $C_8H_{15}NO$ ist in der Literatur unter dem Namen Oxyhydrotropidin verzeichnet. Diese durch Oxydation von Hydrotropidin mit Wasserstoffsuperoxyd von Merling[1]) erhaltene Base ist nur als Platinsalz (orangegelbe Prismen, Schmelzpunkt 228° unter Zersetzung) analysiert und soll den Komplex $OH.CH_2N<$ enthalten. Nach A. Ladenburg[2]) soll auch durch Oxydation des Hydrotropins mit Chloranil eine ölige Base $C_8H_{15}NO$ entstehen, von der Au-Salz (Schmelzpunkt 186—188°) und Hg-Doppelsalz (Schmelzpunkt 207—208°) analysiert wurden. In derselben Mitteilung beschreibt Ladenburg ein α-Tropin, das er aus der Benzoylverbindung des Hydrotropins bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Platinschwamm erhielt, und von dem er ebenso wie von den anderen auf synthetischem Wege von ihm dargestellten Verbindungen annimmt, daß sie alle wesentlichen Eigenschaften des Tropins aufweisen, dem Tropin daher sehr nahe stehen oder auch Gemenge von Tropin mit Hydrotropin oder isomeren Tropinen darstellen. Schließlich sei hier noch einer Base $C_8H_{15}NO$ Erwähnung getan, die von L. S. Davis[3]) durch Behandlung von Lupanin mit Brom in alkoholischer Lösung gewonnen wurde. Mit dieser Base haben sich ferner Soldaini[4]), J. Callsen[5]) und A. Beckel[6]) befaßt, und ist durch letzteren gezeigt, daß es sich in der genannten Base nicht, wie es die ersten drei Autoren annahmen, um eine Spaltungsbase, sondern um ein Aethoxylupanin handelt. Aus diesen Angaben ist ersichtlich, daß die Erforschung der Konstitution solcher Spaltbasen, sofern diese nicht in hinreichend großen Mengen zu erhalten sind, ziemliche Schwierigkeiten bietet. Dieses fand sich auch bei den mit der neuen Base vom Schmelzpunkt 53° ausgeführten Versuchen bestätigt. Auf der einen Seite wird das Arbeiten erschwert durch die große Löslichkeit der Base und ihrer Abkömmlinge in Wasser. Die meisten Salze sind nur bei Ausschluß von Wasser in krystallisiertem Zustande zu erhalten. Auch für die

[1]) Ber. **25**, 3124.
[2]) Ber. **26**, 1060.
[3]) Arch. d. Pharm. **235**, 234.
[4]) L'Orosi **20**, 109.
[5]) Arch. d. Pharm. **237**, 585.
[6]) Arch. d. Pharm. **250**, 699.

Isolierung der freien Base wirkt die Leichtlöslichkeit derselben in Wasser störend, sie läßt sich daher aus alkalischer Lösung nur nach Zusatz von fester Pottasche mit Aether entziehen. Auf der anderen Seite erschwerten die Flüchtigkeit der Base und ihre hygroskopischen Eigenschaften ihre Reingewinnung. Solche für das praktische Arbeiten erschwerende Umstände sind denn auch der Grund, weshalb in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Materialmenge diejenigen Versuchsreihen, wie Hofmann'scher Abbau und Oxydationsversuche, nicht über ein orientierendes Stadium hinausgelangt sind.

Experimenteller Teil.

Gewinnung der neuen Base $C_8H_{15}NO$ aus den Rückständen der Cocainaufarbeitung. Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung der genannten Base dienten schwarze, schmierige Rückstände, die von der Aufarbeitung der aus den Cocabasen erhaltenen Spaltungsprodukte stammten und aus denen das bei der Spaltung entstehende Ecgonin bereits entfernt war und die auf Pseudotropin verarbeitet werden sollten. Dieser Rückstand lieferte nun bei der weiteren Verarbeitung etwa zwei Drittel Pseudotropin und ein Drittel der neuen Base, deren Chlorhydrat sich in Alkohol bedeutend leichter löslich erwies als das entsprechende Pseudotropinchlorhydrat. Zur Trennung des Pseudotropins von der neuen Base wurde der Schlamm, welcher die beiden Basen enthält, nach Zusatz von starker Lauge mit Aether behandelt, der Aetherrückstand durch vorsichtigen Zusatz von alkoholischer Salzsäure neutralisiert und die auf dem Wasserbade eingeengte neutrale Lösung in den Exsikkator[1]) zwecks Krystallisierens gebracht. Nach mehrtägigem Stehen scheidet sich zunächst das Pseudotropinchlorhydrat aus. Dasselbe wird von der alkoholischen Mutterlauge getrennt und letztere von neuem in den Exsikkator gebracht. Nach mehreren Wochen setzt nunmehr die alkoholische Mutterlauge einen aus feinen Nadeln bestehenden Schlamm ab, der von auffallend großen kompakten Krystallen durchsetzt ist. Die feinen Nadeln bestehen aus Pseudotropinchlorhydrat, die großen Krystalle sind das Chlorhydrat der neuen Base. Man trennt diese beiden Krystallformen zunächst auf mechanischem Wege und reinigt die großen Krystalle durch wiederholtes Krystallisieren aus Alkohol. Aus dem Chlorhydrat erhält man die freie Base, wenn man dessen wässerige konzentrierte Lösung mit einer konzentrierten Lösung von Aetzalkali stark alkalisch macht und nach Zusatz einer reichlichen Menge fester Pottasche die in Wasser sehr leicht lösliche Base durch öfteres Ausschütteln mit Aether entzieht. Noch zweckmäßiger bedient man sich zu diesem Ausziehen eines Perforators. Nach Abdunsten der mit fester Pottasche getrockneten ätherischen Lösung hinterbleibt die Base zunächst als hellgelbes Oel, das verhältnismäßig leicht, eventuell, indem man die Krystallisation durch

[1]) Das Auskrystallisierenlassen im Exsikkator soll den Zutritt von Luftfeuchtigkeit verhüten, da die neue Base wie ihre Salze sehr hygroskopisch sind.

Reiben mittels eines Glasstabes anregt, krystallinisch erstarrt. Zur weiteren Reinigung der Base eignet sich am besten Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Aether und Petroläther. Hieraus erhält man die Base in wasserklaren glänzenden Krystallen, die bei 53° schmelzen. Dieser relativ niedere Schmelzpunkt erhöht sich nicht, wenn man die Base über eines ihrer Derivate, z. B. über die sehr charakteristische Benzoylverbindung, weiter zu reinigen versucht. Somit unterscheidet sich die neue Base, abgesehen von der größeren Löslichkeit und Krystallform ihres Chlorhydrates, auch in ihrem Schmelzpunkte von dem bei 63° schmelzenden Tropin und dem bei 108° schmelzenden Pseudotropin. Daß die neue Base Mischkrystalle von Tropin und Pseudotropin darstellen könnte, dagegen spricht der hohe Schmelzpunkt ihrer Benzoylverbindung. Letztere schmilzt bei 138—140°, während die Benzoylverbindung des Tropins bei 58°, diejenige des Pseudotropins bei 49° schmilzt. Ein Gemisch beider könnte niemals eine Schmelzpunktserhöhung zur Folge haben. Daß die Krystallform der Chlorhydrate des Pseudotropins und der neuen Base so auffallende Unterschiede zeigt, spricht nicht unbedingt gegen ein Gemisch, denn auch der Rohrzucker kann, wie es durch den „Spitzenzucker" bewiesen wird, durch eine gewisse Menge von beigemengter Raffinose in eigenartigen Krystallgebilden auftreten.

Base $C_8H_{15}NO$. Die nach den obigen Angaben isolierte und sorgfältig gereinigte, bei 53° schmelzende Base bildet eine hygroskopische, in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln relativ leicht lösliche krystallinische Substanz. In Wasser scheint die Löslichkeit der Base größer zu sein als in Aether, denn, um die Base der konzentrierten wässerigen Lösung zu entziehen, bedarf es eines sehr häufigen Ausschüttelns mit Aether. In Petroläther ist die Base schwer löslich, so daß sie sich durch Zusatz von diesem aus der ätherischen Lösung abscheidet, was aber leicht eine Ausscheidung der Base in öligem Zustande zur Folge haben kann. Will man daher die Base aus einem Gemisch von Aether und Petroläther krystallisieren, so ist hierzu ein passendes Gemisch dieser Flüssigkeiten zu wählen. Auch unzersetzt destillierbar ist die neue Base, sie siedet bei 225—230°, niedriger also als Tropin (Siedepunkt 233°) und als Pseudotropin (Siedepunkt 241—243°). Infolge ihrer großen Flüchtigkeit bildet sie in Berührung mit Säuredämpfen starke Nebel. Infolge ihrer Flüchtigkeit bot auch die Elementaranalyse, die zunächst nach dem bekannten Dennstedt-Verfahren versucht wurde, große Schwierigkeiten, da hierbei sehr starke Verpuffungen im Sauerstoffstrom erfolgten. Die Elementaranalysen wurden deshalb mit CuO im langsamen Luftstrom und daran anschließend im Sauerstoffstrom ausgeführt.

Analysen.

1. 0,1754 g gaben 0,4350 g CO_2 und 0,1646 g H_2O, entsprechend **67,67%** C und **10,51%** H.
2. 0,1526 g gaben 0,3789 g CO_2 und 0,1458 g H_2O, entsprechend **67,74%** C und **10,69%** H.
3. 0,1449 g gaben 0,3600 g CO_2 und 0,1360 g H_2O, entsprechend **67,76%** C und **10,51%** H.

4. 0,1342 g gaben 0,3335 g CO_2 und 0,1276 g H_2O, entsprechend 67,80% C und 10,64% H.

5. 0,1340 g gaben 11,0 ccm N bei 14° und 756 mm, entsprechend 9,71% N.

6. 0,1576 g gaben 13,1 ccm N bei 15° und 758 mm, entsprechend 9,83% N.

Berechnet für $C_8H_{15}ON$:		Gefunden:					
		1.	2.	3.	4.	5.	6.
C	68,02	67,67	67,74	67,76	67,80%	—	—
H	10,71	10,51	10,69	10,51	10,64%	—	—
N	9,92	—	—	—	—	9,71	9,83%

Daß es sich in der neuen Base um eine Verbindung der unitären Formel $C_8H_{15}ON$, d. h. um ein Isomeres des Tropins oder Pseudotropins handeln könnte, bzw. um eine wasserstoffreichere oder wasserstoffärmere Verbindung als $C_8H_{15}ON$, wurde zuerst bei der Analyse ihrer Salze vermutet, da, wie oben erwähnt, die Analyse der Base anfangs große Schwierigkeiten bot, die erst durch geeignete Wahl gewisser Vorsichtsmaßregeln beseitigt wurden. Daß die neue Base aber wasserstoffreicher oder wasserstoffärmer ist als Tropin und Pseudotropin, dagegen sprechen die obigen Elementaranalysen und die für die Benzoylverbindung ermittelten Analysenwerte. Die Feststellung des Molekulargewichtes geschah auf chemischem Wege durch Analyse verschiedener Salze der neuen Base. Aber auch bei der Bereitung der Salze in krystallisiertem Zustande entstanden neue Schwierigkeiten, die in der Hauptsache in der großen Löslichkeit dieser Derivate in Wasser und auch in Alkohol ihren Grund haben. Am leichtesten gelingt noch die Isolierung des Chlorhydrates, Bromhydrates und Jodhydrates. Sulfat und Oxalat konnten nicht isoliert werden. Bei Versuchen, das Nitrat darzustellen, beobachteten wir eine bisher noch nicht aufgeklärte Erscheinung. Löst man nämlich die Base in verdünnter Salpetersäure und erwärmt eine solche Lösung gelinde über freier Flamme, so beobachtet man nach kurzer Zeit eine lebhafte Gasentwickelung unter gleichzeitiger Gelbfärbung der Lösung. Diese Gasentwickelung ist anfangs nur schwach, wird aber stärker, selbst wenn die Wärme schon längst nicht mehr auf die Nitratlösung einwirkt. Eigenartig ist allerdings bei dieser Reaktion, daß zuweilen die Base diese Erscheinung nicht zeigte, daß aber eine solche indifferente Nitratlösung Gasentwickelung und Gelbfärbung zeigte, wenn man eine Spur einer Nitratlösung hinzufügte, welche die geschilderte Erscheinung gezeigt hatte. Ob es sich hierbei um einen durch Katalyse veranlaßten Oxydations- oder Spaltungsprozeß handelt, konnte vorläufig noch nicht ermittelt werden, da zu einem eingehenderen Studium dieser Reaktion das Ausgangsmaterial zu kostbar war, zumal von vornherein nicht ohne weiteres auf ein positives Ergebnis gerechnet werden konnte. Nachdem somit die Isolierung von Salzen nur in beschränktem Maße durchführbar, wurde die Bereitung geeigneter Doppelsalze versucht. Aber auch hier zeigt sich das gleiche Bild, auch hier erneute Schwierigkeiten. Die Darstellung eines reinen Goldsalzes ist nicht leicht zu bewerkstelligen, da scheinbar geringe, aber schwer von der Base zu trennende Verunreinigungen eine Reduktion des Goldchlorides bedingen

und auch das rein gewonnene Goldsalz sich nicht durch allzugroße Beständigkeit auszeichnet. Ein Quecksilberchloriddoppelsalz darzustellen mißlang, während man zu einem krystallisierten Platinchloriddoppelsalze gelangt, wenn man dieses durch vorsichtigen Aetherzusatz zu dem alkoholischen Auszug des aus konzentrierter wässeriger Lösung gewonnenen Abdampfrückstandes bei möglichster Ausschließung von Luftfeuchtigkeit zur Krystallisation bringt.

Salzsaures Salz der Base, $C_8H_{15}ON.HCl$. Am besten erhält man dieses Salz, wenn man den Abdampfrückstand der salzsauren Lösung der Base in Alkohol aufnimmt und die auf dem Wasserbade konzentrierte alkoholische Lösung längere Zeit im Exsikkator verweilen läßt. Wie schon oben erwähnt, wurde dieses Salz in besonders schön ausgebildeten tafelförmigen Krystallen neben dem Pseudotropinchlorhydrat bei Aufarbeitung der Mutterlaugen von den Cocainspaltbasen erhalten. Zur Analyse wurde das wie oben bereitete Salz wiederholt aus Alkohol krystallisiert und lieferte bei rascherer Krystallisation dann kleine weiße Krystalle von sehr hygroskopischem Charakter. In Wasser und Alkohol ist es leicht löslich, beim Erhitzen schmilzt es bei 157—160°. Bei 100° zeigte es keine Gewichtsabnahme.

Analysen.

1. 0,1427 g gaben 0,1150 g AgCl, entsprechend 19,94% Cl.
2. 0,1253 g gaben 0,1008 g AgCl, entsprechend 19,91% Cl.
3. 0,1765 g gaben 0,1429 g AgCl, entsprechend 20,03% Cl.
4. 0,1337 g gaben 0,1079 g AgCl, entsprechend 19,97% Cl.
5. 0,1540 g gaben 0,1240 g AgCl, entsprechend 19,92% Cl.
6. 0,4398 g gaben 0,3550 g AgCl, entsprechend 19,96% Cl.
7. 0,2616 g gaben 0,2110 g AgCl, entsprechend 19,94% Cl.

Berechnet:	Gefunden:						
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Cl 19,96	19,94	19,91	20,03	19,97	19,92	19,96	19,94%

Bromwasserstoffsaures Salz der Base, $C_8H_{15}ON.HBr$. Man dampft die Lösung der Base in 48%iger wässeriger Bromwasserstoffsäure ein, nimmt das hierbei entstandene Krystallmagma in wenig heißem absoluten Alkohol auf und veranlaßt das Krystallisieren durch Zusatz von Aether. Auf diese Weise gewinnt man das Salz in Form einer aus feinen Krystallen bestehenden Masse. Das Salz schmilzt bei 175°.

Analysen.

1. 0,1092 g gaben 0,0927 g AgBr, entsprechend 36,12% Br.
2. 0,1152 g gaben 0,0976 g AgBr, entsprechend 36,05% Br.
3. 0,1385 g gaben 0,1180 g AgBr, entsprechend 36,27% Br.

Berechnet:	Gefunden:		
	1.	2.	3.
Br 35,99	36,12	36,05	36,27%

Jodwasserstoffsaures Salz der Base, $C_8H_{15}ON.HJ$. Auch dieses Salz ist wasserfrei und wird analog dem Bromhydrat bereitet, indem man die Base mit einer frisch entjodeten konzentrierten wässerigen Jodwasserstoffsäure neutralisiert, die Lösung eindampft, den weißen Rückstand in wenig

absolutem Alkohol aufnimmt und die Krystallisation durch Zusatz von reinem Aether anregt. So gewinnt man das Salz in Form eines rein weißen, feinkörnigen Krystallpulvers, andernfalls, wenn die obigen Vorsichtsmaßregeln nicht eingehalten werden, erhält man braune Produkte. Bei raschem Erhitzen schmilzt das Salz bei 186°, bei langsamem Erhitzen scheinbar unter teilweiser Zersetzung bei 185°. In Wasser und Alkohol ist es leicht löslich.

Analysen.

1. 0,1024 g gaben 0,0900 g AgJ, entsprechend **47,51%** J.
2. 0,1280 g gaben 0,1134 g AgJ, entsprechend **47,89%** J.

Berechnet:	Gefunden: 1.	2.
J 47,51	47,51	47,89%

Pikrat der Base, $C_8H_{15}ON.C_6H_2(NO_2)_3OH$. Neutralisiert man die Base in konzentrierter alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge einer heißen alkoholischen Pikrinsäurelösung, so scheidet sich das Pikrat ab, das man durch Umkrystallisieren aus Alkohol reinigt. Man erhält es so in feinen gelben Krystallen, die bei 225° sintern und bei 237° sich zersetzen. In Wasser ist das hygroskopische Salz leicht löslich. Läßt man die Pikratkrystalle in ihrer alkoholischen Mutterlauge längere Zeit an der Luft stehen, so verschwinden sie allmählich wieder, was vermutlich durch Wasseraufnahme zu erklären ist. Das Pikrat ist wasser- und alkoholfrei und muß bei der Elementaranalyse vorsichtig verbrannt werden, da sonst leicht Verpuffungen eintreten.

Analysen:

1. 0,1165 g gaben 0,1953 g CO_2 und 0,0525 g H_2O, entsprechend **45,73%** C und **5,04%** H.
2. 0,1268 g gaben 0,2122 g CO_2 und 0,0566 g H_2O, entsprechend **45,66%** C und **4,99%** H.
3. 0,1101 g gaben 0,1840 g CO_2 und 0,0482 g H_2O, entsprechend **45,59%** C und **4,9%** H.
4. 0,1548 g gaben 20,3 ccm N bei 15° und 756 mm, entsprechend **15,46%** N.
5. 0,1326 g gaben 17,0 ccm N bei 14° und 758 mm, entsprechend **15,22%** N.

Berechnet:	Gefunden: 1.	2.	3.	4.	5.
C 45,40	45,73	45,66	45,59%	—	—
H 4,90	5,04	4,99	4,90%	—	—
N 15,20	—	—	—	15,46	15,22%

Platinsalz der Base $(C_8H_{15}ON)_2H_2PtCl_6$. Dieses Salz ist das einzige Doppelsalz, das relativ leicht in reinem Zustande aus der Base gewonnen werden konnte. Infolge der großen Löslichkeit dieses Salzes in Wasser und Alkohol kann es durch Fällung nicht erhalten werden. Zu seiner Darstellung dampft man die mit Platinchlorid versetzte Chlorhydratlösung auf dem Wasserbade ein, nimmt den Rückstand mit wenig heißem absoluten Alkohol auf und leitet durch Aetherzusatz die Krystallisation ein. Nochmaliges Umkrystallisieren mit Alkohol und Aether liefert das Salz in langen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 184°.

Analysen:

1. 0,0206 g gaben 0,0058 g Pt, entsprechend 28,16% Pt.
2. 0,0894 g gaben 0,0915 g CO_2 und 0,0370 g H_2O, entsprechend 27,92% C und 4,63% H.

Eine andere Menge des Platinsalzes wurde so erhalten, daß man die in Aether gelöste Base mit HCl-Gas behandelt, zu der trüben Flüssigkeit Alkohol gibt, das abgeschiedene krystallisierte Chlorhydrat nach dem Lösen in Wasser mit Platinchlorid eindampft und den Abdampfrückstand mit Alkohol behandelt. Hierbei bleibt das orangerote einheitlich krystallinische Salz ungelöst. Die Analysen sind mit dem bei 105° getrocknetem Salze ausgeführt.

3. 0,2403 g gaben 0,0668 g Pt, entsprechend 27,82% Pt.
4. 0,1578 g gaben 0,0445 g Pt, entsprechend 28,20% Pt.

Berechnet:		Gefunden:			
		1.	2.	3.	4.
C	27,74	—	27,92%	—	—
H	4,66	—	4,63%	—	—
Pt	28,08	28,16	—	27,82	28,20%

Goldsalz der Base, $C_8H_{15}NO.HAuCl_4$. Im Gegensatz zu dem in Wasser sehr leicht löslichen Platinsalze ist das aus der Base dargestellte Goldsalz neben dem Jodmethylate die schwerlöslichste Verbindung, welche die Base durch Addition eines Komplexes zu bilden vermag. Es ist viel Zeit und Mühe auf die Darstellung dieses Goldsalzes verwendet worden, ohne den Gegenstand völlig zum Abschluß gebracht zu haben. Anfangs waren wir der Meinung, daß ein Goldsalz sich nicht herstellen ließe, weil bei einer ganzen Reihe von Versuchen auf Zusatz von Goldchlorid zur Lösung des Chlorhydrates Fällungen erhalten wurden, die auf starke Reduktionserscheinungen hindeuteten. Später machten wir die Beobachtung, daß nur die ersten Tropfen der Goldlösung eine violette Fällung gaben; auf weiteren Zusatz der Goldlösung entstand eine gelbbraune Fällung und die violette Färbung verschwand oder wurde durch die Farbe der späteren Fällung verdeckt. Daß diese erwähnten Reduktionserscheinungen von der Base oder deren Chlorhydrat herrühren, dagegen spricht der Umstand, daß weder ammoniakalische Silberlösung noch Fehling'sche Lösung durch die Base reduziert werden. Es scheint vielmehr eine geringe Verunreinigung zu sein, die der Base fest anhaftet und auch bei Darstellung des Chlorhydrates zuweilen nicht ganz beseitigt wird. Daß die Reduktion nicht immer auftritt und sich ganz vermeiden läßt, wenn man von sorgfältig gereinigtem Chlorhydrat ausgeht, haben zahlreiche Versuchsreihen gezeigt, bei denen solche Reduktionserscheinungen nicht mehr beobachtet worden sind. Aber selbst wenn diese Reduktion vermieden wird, zeigt das zuweilen prachtvoll krystallisierende Goldsalz einen immerhin recht schwankenden Goldgehalt. Ob man das Goldsalz amorph oder prächtig krystallisierend in langen dünnen goldgelben Nadeln erhält, hängt von den Versuchsbedingungen ab. Gegenwart etwas starker Salzsäure in der Lösung des Chlorhydrates scheint auf Zusatz der Goldlösung die Abscheidung des krystallinischen Salzes zu begünstigen. Anfangs

wurden nur schön gelbe amorphe Fällungen, später eigelbe Pulver, die unter dem Mikroskope als Massen von gelben glänzenden Nadeln erschienen, schließlich nur noch die oben erwähnten schön goldglänzenden langen dünnen Nadeln erhalten. Hat man krystallinisches Goldsalz vorrätig, so impft man am besten damit die Lösung, aus der das Salz sich krystallinisch abscheiden soll, ein. Daß man das Goldsalz in prächtigen Nadeln erhalten kann, wurde zuerst durch einen Zufall beobachtet, als das Filtrat von einem gesammelten und etwas nachgewaschenen Salze beim Stehen prachtvolle Krystalle abgeschieden hatte. Ob man zu einem krystallisierten oder amorphen Goldsalz gelangt, ist reine Gefühlssache, hängt in erster Linie von den Konzentrationsverhältnissen der einzelnen Lösungen ab. Durch Eindampfen einer zu verdünnt angewandten Lösung ist eine Krystallisation nicht zu erzielen. Es tritt dann scheinbar eine Zersetzung des Goldsalzes ein, die zur Abscheidung von goldgelben Goldschüppchen Veranlassung gibt. Um ein Bild zu geben, wie schwierig es ist ein normal zusammengesetztes Goldsalz zu erhalten, mögen die nachstehenden Versuche dienen.

I. Versuchsreihe. Aus der Rohbase war das Chlorhydrat bereitet, dieses aus Alkohol krystallisiert. Die auf einer Tonplatte aufgestrichenen Krystalle des Chlorhydrates, welche somit von jeder Spur Mutterlauge befreit waren, wurden von neuem in die Base umgesetzt und aus der in wenig konzentrierter HCl gelösten krystallisierten Base das Goldsalz mit Goldchlorid als schön gelbe amorphe Fällung erhalten. Auf Wassergehalt ließ sich das Salz nicht prüfen, da es bereits bei 105° zu einer braunen halbgeschmolzenen Masse zusammensinterte. Bei zwei Analysen wurde zwar ein übereinstimmender, aber für ein normales wasserfreies Goldsalz zu niederer Goldgehalt gefunden.

1. 0,1700 g Salz gaben 0,0679 g, entsprechend **39,94%** Au.
2. 0,1740 g Salz gaben 0,0692 g, entsprechend **39,77%** Au (Theorie: 40,98%).

Auch C. Liebermann[1]) hat bei Darstellung des Goldsalzes von Pseudotropin ähnliche Beobachtungen wie wir gemacht. Er erhielt mit nicht genügend gereinigtem Pseudotropinchlorhydrat beim Fällen mit Goldlösung hochrote bzw. orangerote Fällungen, deren Au-Gehalt zwischen 30 und 38% Au schwankte. Ein normal zusammengesetztes Goldsalz erhielt er, als er von einem durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigten Chlorhydrat ausging. Im Gegensatz zu unserem Goldsalz muß dieses beständiger sein, da es bei 110° getrocknet werden konnte.

II. Versuchsreihe. Das Goldsalz war aus der oben erwähnten reinen Base bereitet, bildete ein eigelbes Pulver, das unter dem Mikroskope gelbe glänzende Nadeln erkennen läßt. Das Salz war im Vakuumexsikkator über Chlorcalcium getrocknet.

3. 0,1867 g Salz gaben 0,0756 g Au, entsprechend **40,49%** Au (Theorie: 40,98%).

---

[1]) Ber. 24, 2340.

III. Versuchsreihe. Die oben beschriebene reine Base wurde in konzentrierter HCl und wenig Wasser gelöst, die filtrierte Lösung gab mit $AuCl_3$ eine gelbe krystallinische Fällung, während das Filtrat schöne goldgelbe Nadeln abschied.

4. 0,1314 g der krystallinischen Fällung gaben 0,0542 g Au, entsprechend **41,24%** Au.

5. 0,1893 g Substanz gaben 0,1551 g CO_2 und 0,0550 g H_2O, entsprechend **22,34%** C und **3,25%** H.

6. 0,1122 g der goldgelben Nadeln gaben 0,0918 g CO_2 und 0,0566 g H_2O, entsprechend **22,30%** C und **5,64%** H (?) und 0,0459 g Au, entsprechend **40,91%** Au.

Die Goldwerte entsprechen ziemlich gut der Theorie, ganz und gar aber lassen sich die Elementaranalysenwerte für C und H nicht mit denen eines normalen Goldsalzes in Einklang bringen, da das Salz $C_8H_{15}NO.HAuCl_4$ für C = 19,95% und H = 3,33% verlangt. Es macht den Eindruck, als wenn Wasser durch gebildete Stickoxyde, deren Bildung bei stark chlorhaltigen Verbindungen zuweilen sehr schwierig zu umgehen ist, eine Zunahme erfahren hat und demnach auch das Natronkalkrohr. Die zweite Verbrennung ist nach Dennstedt, allerdings mit 3 Schiffchen mit PbO_2 (zwecks Chlorabsorption) ausgeführt, die erstere im elektrischen Ofen im Luftstrom.

IV. Versuchsreihe. Das Chlorhydrat in der üblichen Weise gereinigt, bildete schön glasglänzende Krystalle, von denen nach dem Zerreiben und längerem Verweilen im Exsikkator eine Analyse ausgeführt wurde. Auffallend war, daß bei den Chlorbestimmungen nach Carius ein Rohr mit guter Kapillare beim Erhitzen vollständig zertrümmert wurde, das zweite aber beim Aufblasen einen derartigen Druck entwickelte, daß beim Aufblasen der Kapillare diese ganz vernichtet wurde. Glatt ging eine Chlorbestimmung durch Erhitzen mit Kalk und schließlich erwies es sich als einfachstes Verfahren, die wässerige Lösung des Salzes nach dem Ansäuern mit Salpetersäure mit Silbernitrat zu fällen.

1. 0,4398 g Chlorhydrat gaben 0,3550 g AgCl, entsprechend **19,96%** Cl.

2. 0,2616 g Chlorhydrat gaben 0,2110 g AgCl, entsprechend **19,94%** Cl (Theorie: 19,96%).

An der Reinheit dieses Chlorhydrates war kaum zu zweifeln, und doch sind die aus der salzsauren Lösung des Goldsalzes beim Einimpfen entstandenen goldgelben Nadeln wieder kein einwandfreies Goldsalz, wie die Analysen lehren.

1. 0,1283 g gaben 0,0530 g, entsprechend **41,3%** Au (Theorie: 40,98%).

2. 0,1379 g gaben 0,0570 g, entsprechend **41,3%** Au.

V. Versuchsreihe. Goldgelbe Nadeln, aus obigem, analysiertem Chlorhydrat nach längerem Verweilen im Vakuumexsikkator erst analysiert:

1. 0,1813 g gaben 0,0738 g, entsprechend **40,7%** Au (Theorie: 40,98%).

2. 0,1910 g gaben 0,0774 g, entsprechend **40,5%** Au.

VI. Versuchsreihe. Das untersuchte Salz stammte von einer neuen Darstellung, war aber aus dem oben angeführten analysenreinen Chlorhydrat bereitet. Es bildete goldgelbe Nadeln, deren Krystallisation durch Einimpfen eingeleitet wurde. Da, wie oben bemerkt, das Goldsalz ein Erhitzen auf 100° nicht verträgt, so wurde eine abgewogene Menge so lange im Vakuumexsikkator über Chlorcalcium aufbewahrt, bis eine Gewichtskonstanz erreicht war. Die Menge des auf diese Weise behandelten Salzes betrug etwa 1,2 g, nach 24 Stunden Verweilen im Exsikkator betrug die Gewichtsabnahme 1,8 mg, nach vier weiteren Tagen ließ sich eine Abnahme nicht feststellen, nach mehreren Wochen aber eine abermalige Abnahme von 1,4 mg, nach weiteren Wochen noch eine solche von 0,4 mg, so daß man nunmehr mit einer Gewichtskonstanz rechnen konnte. Um einen Gehalt an Krystallwasser kann es sich bei dem Goldsalze nicht handeln, die Abnahme kann entweder von anhaftender Feuchtigkeit oder von einer teilweisen Verflüchtigung des Salzes herrühren, denn die dem Goldsalze zugrunde liegende Base ist eine sehr leicht flüchtige Verbindung. Eine Elementaranalyse gab C = 21,43%. H = 3,96%. Au = 40,37%. Der Goldgehalt ist etwas niedrig für ein normales Salz. $C_8H_{15}NO.HAuCl_4$, denn die Theorie verlangt 40,98%. Ganz unverständlich aber ist der hohe C-Gehalt (Theorie C = 19,95%. H = 3,33%). Einen ähnlichen Wert hatte eine Elementaranalyse eines früher dargestellten Salzes ergeben, nämlich 21,58% C neben 40,2% Au und 4,78% H. Da bei den bisher ausgeführten Verbrennungen trotz aller Sorgfalt unter sich übereinstimmende H-Werte nicht erzielt werden konnten, so scheint die Annahme berechtigt, daß es vielleicht Stickoxyde sind, die das Plus an H und C erklären. Es ist deshalb von einer Elementaranalyse des Goldsalzes fürs erste Abstand genommen worden und sind nur Gold- und Chlorgehalt ermittelt worden bei den folgenden Analysen des obigen bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Goldsalzes. Das Salz wurde in wässeriger, mit etwas Salpetersäure versetzter Lösung vom Gold durch Einleiten von H_2S befreit und im Filtrat von Au_2S_3 nach dem Vertreiben des H_2S das Chlor mit $AgNO_3$ als AgCl bestimmt. Au_2S_3 wurde durch Glühen in Au übergeführt.

1. 0,4206 g Salz gaben 0,1694 g Au und 0,4936 g AgCl, entsprechend 40,28% Au und 29,02% Cl.
2. 0,4362 g Salz gaben 0,1764 g Au und 0,5128 g AgCl, entsprechend 40,44% Au und 29,08% Cl.

Ein Salz von der Formel $C_8H_{15}NO.HAuCl_4$ verlangt 40,98% Au und 29,47% Cl. Beide Werte sind also etwas niedrig. Man könnte nun glauben, daß die für die Base aufgestellte Formel nicht die richtige sei. Hiergegen sprechen aber einerseits die Analysen aller übrigen Derivate der Base, andererseits der Umstand, daß man aus den gefundenen Analysenwerten eine allen Tatsachen Rechnung tragende Formel nicht ausrechnen kann. Man könnte natürlich leicht eine Formel ausfindig machen, für die der höher gefundene C-Gehalt passen würde, dann ließen sich aber die Werte für Au und Cl nicht damit in Einklang bringen. Am meisten auffallend ist der außerordentlich schwankende Goldgehalt, der trotz

des vortrefflichen Aeußeren des Salzes immer nur beim Salze derselben und nicht verschiedener Darstellung die gleichen Werte gibt. Da die zur Verfügung stehende Basenmenge uns zum Sparen mit dem Material zwingt, ist von einer Fortsetzung dieser Versuche abgesehen worden.

Prüfung der Base auf eine Methoxyl- bzw. Methylimidgruppe. Die nach Herzig und Meyer[1]) ausgeführte Methylimidbestimmung zeigte, daß die neue Base gleich dem Tropin und Pseudotropin ein (NCH_3) enthält.

Analysen:

1. 0.1409 g gaben beim Erhitzen mit 10 ccm HJ (1.7) und 0.7 g Jodammonium auf 300° 0.2116 g AgJ, entsprechend 9,8% CH_3.

2. 0,1600 g gaben mit 10 ccm HJ und 0.8 g NH_4J bei 300° 0.2735 g AgJ, entsprechend 10,94% CH_3.

Berechnet:	Gefunden:	
	1.	2.
CH_3 10,62	9,80	10,94%

Bei Ausführung dieser Bestimmungen ließ sich schon erkennen, daß ein Methoxyl in der Base nicht enthalten ist. Dies wurde noch durch eine Methoxylbestimmung nach Zeisel bestätigt, welche ein negatives Ergebnis hatte. Daß das einzige in der Base enthaltene O-Atom in Form einer Hydroxylgruppe enthalten ist, bestätigt die folgende Benzoylverbindung

Benzoylverbindung der Base $C_8H_{14}N.OCOC_6H_5$. Um diese Verbindung zu erhalten, versetzt man die konzentrierte wässerige Lösung des Chlorhydrates mit fester Pottasche, konzentrierter Kalilauge und der berechneten Menge von Benzoylchlorid und erwärmt unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade, bis der Geruch des Benzoylchlorides nicht mehr erkennbar ist. Die hierbei entstandene feste weiße Masse wäscht man zwecks Entfernung von Benzoesäure mit 10%iger Sodalösung aus und krystallisiert den getrockneten Rückstand aus einem Gemisch von Alkohol und Aether. Auf diese Weise gewinnt man die Benzoylverbindung in Form weißer glänzender Prismen vom Schmelzpunkt 139—140°.

Analysen:

1. 0.1231 g gaben 0.3300 g CO_2 und 0,0870 g H_2O, entsprechend **73,14%** C und **7,91%** H.

2. 0.1230 g gaben 0.3306 g CO_2 und 0.0862 g H_2O, entsprechend **73,32%** C und **7,84%** H.

3. 0.1126 g gaben 0,3029 g CO_2 und 0.0795 g H_2O, entsprechend **73,39%** C und **7,90%** H.

4. 0.1425 g gaben 6.75 ccm N bei 12° und 758 mm, entsprechend **5,62%** N.

5. 0.1755 g gaben 8,3 ccm N bei 10° und 758 mm, entsprechend **5,68%** N.

Berechnet:		Gefunden:				
		1.	2.	3.	4.	5.
C	73,43	73,14	73,32	73,39%	—	—
H	7,80	7,91	7,84	7,90%	—	—
N	5,71	—	—	—	5,62	5,68%

[1]) Ber. 27, 319.

Daß es sich in dieser Verbindung um eine Benzoylverbindung handelt, beweist ein quantitativer Spaltungsversuch, bei dem 0,25 g beim 12 stündigen Erhitzen mit etwa 10 ccm verdünnter Schwefelsäure 0,124 g Benzoesäure (Theorie 0,123 g) lieferten. Aus der von der Benzoesäure befreiten sauren Flüssigkeit konnte die Base nach dem Alkalisieren zurückgewonnen werden. Sie zeigte die oben geschilderten Eigenschaften.

Jodmethylat der Base $C_8H_{15}ON.CH_3J$. Außer der oben beschriebenen Benzoylverbindung ist das Jodmethylat das charakteristischste und am leichtesten in fester Form zu erhaltende Derivat der Base. Die Reaktionsfähigkeit der Verbindung $C_8H_{15}NO$ zum Jodmethyl ist außergewöhnlich groß. Schon wenn Jodmethyldampf mit geschmolzener Base in Berührung kommt, erfolgt die Bildung des festen weißen Jodmethylates. Zur Darstellung desselben schüttelt man die Lösung der Base in wenig Alkohol mit überschüssigem Jodmethyl in der Kälte und führt die Reaktion durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende. Nach dem Erkalten scheidet sich das Jodmethylat in Krystallen aus und wird nochmals aus Alkohol unter Zusatz von Jodmethyl umkrystallisiert, wobei es aus der heiß gesättigten Lösung in Form weißer nadelförmiger Krystalle vom Schmelzpunkt 238—240° erhalten wird.

Analysen:

1. 0,1746 g gaben 0,1450 g AgJ, entsprechend **44,89%** J.
2. 0,1224 g gaben 0,1014 g AgJ, entsprechend **44,78%** J.

Berechnet:	Gefunden:	
	1.	2.
J 44,85	44,89	44,78%

Chlormethylat der Base $C_8H_{15}ON.CH_3Cl$. Schüttelt man die Lösung des obigen Jodmethylates mit der theoretischen Menge Chlorsilbers, engt das Filtrat vom gebildeten Jodsilber ein, nimmt den Abdampfrückstand mit Alkohol auf und läßt die konzentrierte alkoholische Lösung im Exsikkator stehen, so scheidet sich beim Stehen das Chlormethylat in langen Nadeln ab. Von einer Analyse dieser Verbindung wurde wegen ihrer stark hygroskopischen Eigenschaften Abstand genommen. Es ist somit noch fraglich, ob diese Verbindung mit Krystallwasser oder Alkohol erhalten wurde oder nicht. Zur besseren Uebersicht sei nachstehend eine Zusammenstellung der wichtigsten Derivate des Tropins, des Pseudotropins und der neuen Base angeführt.

	Tropin	Pseudotropin	Neue Base
Schmelzpunkt	63°	108°	53°
Platinsalz-Schmp.	198—200°	206—207°	184° unter Zersetzung
Jodmethylat-Schmp.	—	über 270°	238—240°
Benzoylverb.-Schmp.	58°	49°	138—140°

Versuche, die den Hofmann'schen Abbau bei der Base $C_8H_{15}ON$ bezweckten. Durch Schütteln in der Kälte und schließliche Digestion auf dem Wasserbade wurde aus obigem Jodmethylat mit der berechneten Menge von feuchtem Silberoxyd die Methylammoniumbase bereitet. Nach dem Ab-

filtrieren des Jodsilbers zeigte die wässerige Lösung dieser Ammoniumbase stark alkalische Reaktion. Ein Teil dieser Lösung wurde zunächst, um die Zusammensetzung dieser Base zu kontrollieren, mit Salzsäure eingeengt, mußte also das obige Chlormethylat nunmehr enthalten. Als diese Lösung zwecks Bildung eines Doppelsalzes mit Gold- und Platinchlorid geprüft wurde, konnte eine brauchbare Fällung nur mit Goldchlorid erhalten werden, während mit Platinchlorid eine dunkelbraune schmierige Masse entstand. Durch Umlösen aus Wasser oder Alkohol erhält man aber auch das Goldsalz nur in Form von eigelben Flocken, die Krystallstruktur nicht erkennen ließen. Es ist schließlich die wässerige Lösung des aus dem Jodmethylate durch Umsetzung mit AgCl bereiteten Chlormethylates nach Zusatz etwas freier Salzsäure auf seine Fällbarkeit mit Goldchlorid untersucht worden. Hierbei konnte die auffallende Erscheinung festgestellt werden, daß in den nach obiger Angabe erhaltenen wässerigen Chlormethylatlösungen Goldchlorid bald eine eigelbe krystallinische Fällung, bald wieder bei Zusatz der ersten Tropfen Goldlösung eine tiefbraunschwarze Fällung gab, die auf weiteren Zusatz von Goldchlorid rein goldgelb und krystallinisch erschien. Es sind die verschiedensten Werte für ein solches Goldsalz ermittelt worden. Ist die Fällung des Goldsalzes sofort rein eigelb, so wurden folgende Analysenwerte bei verschiedenen und aus verschiedenem Rohmaterial bereiteten Salzen erhalten.

Analysen eines Goldsalzes, bei dem eine vermutlich auf einer Reduktionserscheinung beruhende vorübergehende Dunkelfärbung nicht beobachtet wurde:

1. 0,1664 g Salz gaben 0,0642 g Au, entsprechend **38,58%** Au.
2. 0,2088 g Salz gaben 0,0806 g Au, entsprechend **38,60%** Au.
3. 0,1050 g Salz gaben 0,0403 g Au, entsprechend **38,40%** Au.
4. 0,0989 g Salz gaben 0,0379 g Au, entsprechend **38,32%** Au.
5. 0,1069 g Salz gaben 0,0414 g Au, entsprechend **38,72%** Au.
6. 0,0989 g gaben 0,0774 g CO_2 und 0,0368 g H_2O, entsprechend **21,34%** C und **4,16%** H.

Ein Goldsalz mit 1 Mol. H_2O verlangt, entsprechend der Formel $C_5H_{15}NO.CH_3Cl.AuCl_3 + H_2O$: C = 21,04%, H = 3,9%, Au = 38,44%; ein wasserfreies Salz würde C = 21,81%, H = 3,6% und Au = 39,75% verlangen.

Eine H_2O-Bestimmung ließ sich nicht ausführen, da bei 100—105° eine Zersetzung bereits eintritt.

Analysen eines braungelben krystallinischen, aus mikroskopisch kleinen Nädelchen bestehenden Salzes, bei dessen Darstellung sich nach Zusatz der ersten Tropfen Goldchlorid eine braune bis violette Färbung ergab, die auf weiteren Zusatz des Chlorides wieder verschwand und schließlich einer braungelben Fällung Platz machte. Gefunden wurden bei verschiedenen Proben Goldwerte von 41,9%, 42,3%, 42,9% Au. In der Annahme, daß durch Reduktion entstandenes Gold sich auf den Kryställchen niedergeschlagen und somit einen höheren Goldwert ergeben hätte, wurde ein solches Salz aus Salzsäure umkrystallisiert und das nunmehr eigelb gefärbte Salz analysiert. Hierbei ergab sich aber ein noch

höherer Goldgehalt von 44,03% bzw. 44,12%, so daß die Versuche erkennen lassen, daß weder eine Wasserbestimmung noch eine Reinigung des Goldsalzes durch Umkrystallisieren sich ohne Zersetzung ausführen läßt. Was diese zuweilen auftretende Reduktionserscheinung, denn für eine solche muß man nach dem Angeführten die Dunkelfärbung wohl halten, veranlaßt, ist bisher noch nicht festgestellt.

Die Versuche, welche den eigentlichen Hofmann'schen Abbau bezweckten, sind leider über das Anfangsstadium nicht hinausgekommen, da diese Versuche nicht eben sehr glatt verliefen und die Menge der zur Verfügung stehenden Base (Schmp. 53°) hierzu nicht ausreichend war. Zu solchen Versuchen wurden 3—5 g Jodmethylat in der oben geschilderten Weise in die Methylammoniumbase übergeführt und die wässerige Lösung dieser Base im Vakuum eingeengt, wobei das Destillat gesammelt wurde. In diesem alkalisch reagierenden Destillat, das einen an Heringslake erinnernden Geruch zeigte, scheint es sich um eine wässerige Trimethylaminlösung zu handeln, wenigstens spricht dafür die Zusammensetzung eines Platinsalzes, das aus dem mit Salzsäure eingeengten Destillat nach Zusatz von Platinchlorid in rotgelben Nadeln erhalten wurde.

Analysen:

1. 0,1200 g gaben 0,0610 g CO_2 und 0,0436 g H_2O, entsprechend **13,87%** C und **4,06%** H.

2. 0,1035 g gaben 0,0381 g Pt, entsprechend **36,81%** Pt.

Berechnet auf die Formel $(C_3H_9N)_2H_2PtCl_6$:		Gefunden:
C	13,67	13,87%
H	3,86	4,06%
Pt	36,95	36,81%

Der Destillationsrückstand erwies sich als eine dunkelbraune wässerige Lösung. Dieselbe wurde mit Tierkohle vergeblich zu entfärben versucht; schließlich wurde der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Nach Abdunsten des Alkohols hinterblieb eine braune ölige, alkalisch reagierende Substanz, die weder krystallisiert noch in feste Derivate verwandelt werden konnte. Da die Menge des braunen Oeles für eine Reinigung durch Destillation zu gering war, so hat auf eine eingehendere Untersuchung dieses zweiten Spaltungsproduktes vor der Hand verzichtet werden müssen.

Oxydationsversuche mit der Base $C_8H_{15}ON$. Auch für diese Versuchsreihe gilt das gleiche wie für die Versuche des Hofmann'schen Abbaus, die Menge der zur Verfügung stehenden Base war zu einer völligen Klärung solcher Oxydationsversuche nicht ausreichend, und neue Mengen von Base sind vorläufig nicht zu beschaffen. Die ersten Oxydationsversuche, die mit der neuen Base gemacht sind, wurden mit Chromsäure in Eisessiglösung ausgeführt, in analoger Weise, wie Willstätter das Tropin in Tropinon überführte. Während nach Willstätter's Angabe diese Oxydation relativ leicht erfolgt, konnte bei der Base $C_8H_{15}ON$ eine Oxydation nicht erzielt werden, selbst dann nicht, als der Versuch längere Zeit im siedenden Wasserbade ausgeführt wurde. Eine Reduktion der Chromsäure war nicht festzustellen,

und der größte Teil der angewandten Base konnte zurückgewonnen werden. Oxydationsversuche, bei denen die bei 53° schmelzende Base in wässeriger Lösung mit $KMnO_4$-Lösung in der Kälte behandelt wurde, ließ zwar einen Verbrauch des Oxydationsmittels erkennen, doch gelang die Isolierung eines einwandfreien Reaktionsproduktes nicht. Mit demselben Oxydationsmittel in der Wärme ausgeführte Versuche lieferten ein braunes zähes Oel, das auch nach mehrtägigem Stehen nicht erstarrte. Mit Jodmethyl konnte aus diesem öligen Produkt bei gewöhnlicher Temperatur ein festes Jodmethylat nicht erhalten werden; mit Goldchlorid gab das in HCl gelöste Oel eine schwarze harzige Masse. Bei den meisten Oxydationsversuchen wurde so viel Oxydationsmittel angewandt, als zur Entziehung von 2 H-Atomen nötig ist, doch sind auch bedeutend größere Mengen vom Oxydans benutzt worden. Durch die Benzoylverbindung ist der Alkoholcharakter der neuen Base dargetan, ob diese Base aber, analog dem Tropin und Pseudotropin, einen sekundären Alkohol darstellt, hat durch die bisherigen Oxydationsversuche noch nicht ermittelt werden können. Schließlich sind noch Versuche mit Ferricyankalium und mit Wasserstoffsuperoxyd zu erwähnen, bei denen zwar etwas bessere, aber trotz alledem noch nicht verwertbare Resultate erzielt wurden. Das erstgenannte Oxydationsmittel, das in Gegenwart von freiem Aetzkali mit der konzentrierten wässerigen Basenlösung zur Reaktion kam, gab ein öliges Oxydationsprodukt in schlechter Ausbeute ($\frac{1}{2}$—1 g aus 5—7 g angewandter Base). Das durch Ausschütteln mit Chloroform oder stundenlanges Perforieren mit siedendem Aether der alkalischen Flüssigkeit entzogene Produkt hinterbleibt nach dem Abdunsten des Lösungsmittels als ein dunkelbraunes zähes Oel, das weder beim längeren Stehen noch beim Impfen mit der bei 53° schmelzenden Base ganz oder teilweise erstarrt. In der Erwartung, daß das ölige Oxydationsprodukt vielleicht eine CO-Gruppe enthalten und Veranlassung zur Bildung eines krystallisierten Oxims bzw. Semicarbazons geben könne, wurde die Einwirkung von Hydroxylamin und von Semicarbazid auf das ölige Reaktionsprodukt geprüft, aber auch hierbei resultierten nur ölige Produkte, deren Analysen keine absolut einwandfreien Werte lieferten. Die mit H_2O_2 ausgeführten Versuche haben anfangs günstige Resultate ergeben, vor allem was die Ausbeute anbetrifft, doch haben neuere Versuchsreihen, bei denen H_2O_2 in größerer Menge und stärkerer Konzentration angewandt wurde, ein sehr unklares Bild ergeben. Bei den ersten Versuchsreihen wurde die in wenig Wasser gelöste Base mit der einem O-Atom entsprechenden Menge einer 15%igen H_2O_2-Lösung versetzt und nach eintägigem Stehen nach Zusatz von fester Pottasche mit Chloroform ausgeschüttelt. Man gewinnt so aus 2 g Base etwa 1 g eines nahezu farblosen Oeles, das nach längerem Stehen dick, gelblich und zäh wird, stark alkalische Reaktion zeigt, beim langen Stehen im Exsikkator nicht fest wird, dagegen an Gewicht verliert. Die Elementaranalyse solcher nicht weiter gereinigter Oxydationsprodukte, von denen bisher noch nicht festgestellt werden konnte, ob es sich um einheitliche Produkte handelt, gab annähernd dieselben Werte bei Produkten verschiedener

Darstellung und auch bei Anwendung verschiedener Oxydationsmittel (Ferricyankalium bzw. H_2O_2). Nicht in Einklang zu bringen sind diese Werte mit der Tropinonformel $C_{18}H_{13}NO$ sowie mit der Tropigeninformel $C_7H_{13}NO$, da erstere Formel C = 69,06%, H = 9,36%, N = 10,07%, die zweite Formel C = 66,14%, H = 10,32%, N = 11,03% verlangt. Auch um die Ausgangsbase $C_8H_{15}NO$ kann es sich nicht mehr handeln, da diese C = 68,03%, H = 10,72%, N = 9,92% verlangt. Nachstehend seien einige Analysenwerte, die mit Oxydationsprodukten verschiedener Darstellung erhalten sind, angeführt.

A) 0,1134 g eines mit $K_3Fe(CN)_6$ gewonnenen Produktes gaben 0,2485 g CO_2 und 0,0875 g H_2O, entsprechend **59,78%** C und **8,6%** H.

B) Analysen mehrerer, mit H_2O_2 erhaltener Produkte:

1. 0,1338 g Substanz gaben 0,2944 g CO_2 und 0,1168 g H_2O, entsprechend **59,98%** C und **9,76%** H.
2. 0,1124 g Substanz gaben 0,2460 g CO_2 und 0,0956 g H_2O, entsprechend **59,72%** C und **9,52%** H.
3. 0,1093 g Substanz gaben 0,240 g CO_2 und 0,0898 g H_2O, entsprechend **59,75%** C und **9,2%** H.
4. 0,1604 g Substanz gaben 0,3496 g CO_2 und 0,1236 g H_2O, entsprechend **59,62%** C und **8,6%** H.
5. 0,1610 g gaben 13,3 ccm N bei 19° und 757 mm, entsprechend **9,62%** N.
6. 0,1514 g gaben 12,6 ccm N bei 23° und 758 mm, entsprechend **9,66%** N.

Es ist bisher nicht gelungen, aus diesen Analysenwerten eine nur einigermaßen stimmende unitäre Formel aufzustellen. Eine Formel $C_7H_{13}NO_2$ verlangt 58,74% C, 9,09% H und 9,8% N, während die Formel $C_7H_{11}NO_2$ verlangt C = 59,57%, H = 7,8%, N = 9,9%. Auf eine Formel $C_8H_{15}NO_2$, die durch Aufnahme von 1 O aus der Formel der Base sich ableitet, stimmen die gefundenen Werte auch nicht, da diese C = 61,14%, H = 9,55% und N = 8,9% fordert.

Größere Mengen des Oxydationsproduktes, das man durch fraktionierte Destillation hätte reinigen können, ließen sich bei dem beschränkten Vorrat an Ausgangsmaterial nicht beschaffen. Es mußte deshalb ein Versuch gemacht werden, aus dem öligen Oxydationsprodukt ein Derivat zu isolieren, mit Hilfe dessen die Frage nach der unitären Formel desselben sich würde entscheiden lassen. Wie schon bemerkt, gab die Einwirkung von Hydroxylamin wieder ein öliges Produkt, ebenso Semicarbazid. Eine Stickstoffbestimmung gab bei dem vermeintlichen Oxim 18,21% N (die Formel $C_8H_{13}N(NOH)$ verlangt 18,31% N). Hiermit steht aber eine Stickstoffbestimmung des öligen Reaktionsproduktes, das mit Semicarbazid erhalten war, nicht im Einklang. Bei diesem ergab eine Stickstoffbestimmung 12,9%, während ein der Formel $C_8H_{13}N(N.CO.NHNH_2)$ entsprechendes Semicarbazon 28,3% N fordert. Nachdem weder durch die Analyse des öligen Oxydationsproduktes noch dessen vermeintlichen Derivaten die Frage der unitären Formel auch nur einigermaßen sich hatte klären lassen, wurde im Jodmethyl, dessen Dämpfe schon mit der Base sich zu einem krystallinischen Jodmethylate umsetzen, ein Reagens ge-

funden, das bei Einhaltung gewisser Vorsichtsmaßregeln, allerdings mit mäßiger Ausbeute ein krystallinisches Jodmethylat lieferte. Man gelangt zu demselben, wenn man das ölige zähe Oxydationsprodukt in wenig Alkohol löst, Jodmethyl zugibt und einige Stunden stehen läßt. Nach einiger Zeit scheiden sich dann gut ausgebildete weiße Krystalle ab, deren Menge bei längerem Stehen in der alkoholischen Flüssigkeit abnimmt und die schließlich ganz verschwinden, wenn man sie nicht rechtzeitig genug abfiltriert hat. Sind sie durch zu langes Stehenlassen verschwunden, so konnten sie weder durch Abkühlen, Einengen oder Aetherzusatz zurückerhalten werden. Im trockenen Zustande ist die Verbindung beständig und durchaus nicht hygroskopisch. Mit dem Jodmethylate der bei 53° schmelzenden Base, das bei 238—240° schmilzt, kann diese stickstoffhaltige Jodmethylverbindung, die bei 126° schmilzt, nicht identisch sein. Auffallend ist der niedere Jodgehalt, der für ein relativ hohes Molekulargewicht des Oxydationsproduktes sprechen würde.

Gefunden wurden in 0,1060 g Substanz 0,0625 g AgJ, entsprechend **31,87%** Jod und in 0,1026 g Substanz 0,0598 g AgJ, entsprechend **31,50%** Jod.

Nachdem wir so im Wasserstoffsuperoxyd ein leidlich brauchbares Oxydationsmittel gefunden zu haben glaubten, haben uns weitere Versuche, bei denen wir das Molekulargewicht eines aus dem Oxydationsprodukt dargestellten Platinsalzes ermitteln wollten, wieder sehr enttäuscht. In der Absicht, die Base durch das H_2O_2 weiter abzubauen, wandten wir 30%iges, aber auch 12%iges H_2O_2 an, oft in großem Ueberschuß. Hierbei ließ sich meist eine Temperatursteigerung mit dem Thermometer nachweisen, die in einem einzigen Falle einen explosionsartigen Charakter annahm. Der Rest von diesem letzterwähnten Versuche gab, obwohl er eine vollständig farblose Flüssigkeit war, beim Eindampfen mit Salzsäure einen kaffeebraunen Rückstand, dessen weitere Verarbeitung nichts Faßbares lieferte. Bei diesem und auch noch manchem folgenden Versuche war 30%iges H_2O_2 angewandt. Nicht immer aber ließ sich eine solche Temperatursteigerung wahrnehmen, meist aber das Auftreten humusartiger Substanzen beim Eindampfen mit Salzsäure, die eine Isolierung eines Platinsalzes unmöglich machten. Besonders auffallend erwies sich ein Versuch, bei dem 2 g Base mit 10 ccm 30%igem H_2O_2 einen halben Tag stehen blieb. Die höchste Temperatur, die hierbei beobachtet wurde, war 55°. Als nun, nachdem die Temperatur wieder gesunken, die Flüssigkeit mit HCl auf dem Wasserbade erwärmt wurde, schieden sich aus der vollständigen farblosen Flüssigkeit kleine Oeltröpfchen ab, die nicht mehr basisch sein konnten, also auf ein Spaltungsprodukt hindeuten. Mit Aether der salzsauren Flüssigkeit entzogen, erhält man ein braunes zähes Oel, auf dessen Analyse vorläufig verzichtet werden mußte, da die Menge zu mehreren Analysen nicht ausreichend war. Vielleicht ist dieses Oel der Stoff, durch dessen weiteren Zerfall die oben erwähnten humusartigen Stoffe entstehen. Daß die Bildung solcher unerquicklicher Abbauprodukte nicht die Folge der zu hoch gewählten H_2O_2-Konzentration ist,

lehrte ein Versuch, bei dem das Chlorhydrat der Base (Schmelzpunkt 53°), in 12%igem H_2O_2 gelöst, längere Zeit stehen blieb. Auch hier entstanden beim Eindampfen der farblosen Flüssigkeit die erwähnten braunen Produkte. Noch unübersichtlicher wurden unsere Versuche, als bei Einwirkung von 30%igem H_2O_2 auf die Base eine kaum merkliche Temperaturerhöhung eintrat und die nach halbtägigem Stehen mit verdünnter HCl auf dem Wasserbade eingeengte farblose Flüssigkeit sich weder bräunte, noch einen öligen Bestandteil abschied. Auf Zusatz von Platinchlorid, Eindampfen, Aufnehmen des Rückstandes in wenig absolutem Alkohol und Zusatz von Aether entstand hierbei ein orangefarbenes krystallinisches Platindoppelsalz, von dem mehrere Analysen ausgeführt sind. Das lufttrockene Salz gab 24,85 und 24,64% Pt beim Verbrennen des Salzes; bei einer dritten Analyse wurde aus der mit etwas HNO_3 versetzten wässerigen Lösung des Salzes das Pt als Sulfid gefällt und als Pt gewogen (gefunden 24,78% Pt). Nach Austreiben des H_2S wurde Chlor als AgCl gefällt (gefunden 28,0% Cl). Das Salz scheint nicht wasserfrei zu sein, beim Erhitzen des exsikkatortrockenen Salzes auf 104° ergab sich ein Gewichtsverlust von 5.67 bzw. 5,29%, beim Erhitzen auf 105—110° ein solcher von 7.3%, doch schien im letzteren Falle eine schwache Zersetzung einzutreten. Ein Platinsalz $(C_8H_{15}NO_2)H_2PtCl_6 + 3\,H_2O$ fordert 6,94% H_2O; 25,08% Pt und 27,34% Cl.

Ob es sich tatsächlich um ein solches Salz handelt, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Solange solche Oxydationsversuche nicht mit größeren Materialmengen ausgeführt und die Versuchsbedingungen so festgelegt werden können, daß man bei genauer Einhaltung derselben immer das gleiche Resultat erzielt, kann obigen Versuchen kein besonderer Wert beigelegt werden. Sie lehren aber, daß die Sache nicht so einfach ist und mit eingehender Sorgfalt behandelt sein will, was leider wegen Materialschwund vorläufig noch unterbleiben muß.

Noch erwähnen wollen wir, daß die Base vom Schmelzpunkt 53° mit Soda versetzte $KMnO_4$-Lösung in der Kälte langsam entfärbt; auch Brom- und Jodlösung werden entfärbt. Auch ein krystallisiertes, aber an der Luft sehr leicht zerfließendes Perchlorat ist von der Base dargestellt worden.

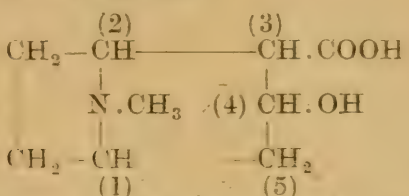
Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

69. Beiträge zur Kenntnis des Ekgonins.

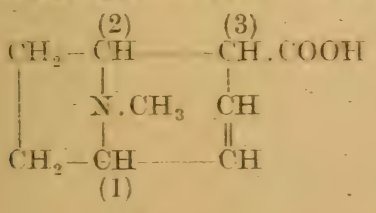
Von J. Gadamer und Carl John.

(Eingegangen den 27. IX. 1921.)

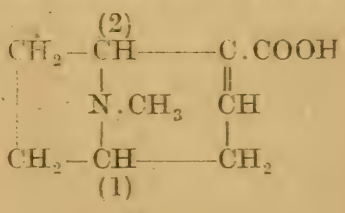
Für das aus dem Ekgonin



durch Wasserabspaltung gewinnbare Anhydroekgonin kamen zwei Formeln in Frage: Formel I, in der die doppelte Bindung zur Carboxylgruppe in β-, γ-Stellung steht und Formel II, in der die



I.



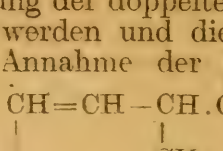
II.

doppelte Bindung zur Carboxylgruppe in α-, β-Stellung steht. Da bekanntlich β-Oxysäuren bei Wasserabspaltung in ungesättigte Säuren übergehen, in denen die doppelte Bindung an dem der Carboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom sitzt, so war für Anhydroekgonin Formel II zu erwarten. Trotzdem entschied sich Willstätter[1]) für Formel I, und zwar aus folgenden Gründen:

Bei der Aufspaltung des Anhydroekgoninäthylesterjodmethylats erhielt er als Spaltungssäure eine einbasische ungesättigte Säure vom F.-P. 32°, die er als „δ“-Cycloheptatriëncarbonsäure[2]) erkannte und die beim Erhitzen mit Alkali in ein Isomeres vom F.-P. 55° und in ein flüssiges Isomeres überging. Da nun Fittig[3]) in seinen Untersuchungen über die Umlagerungen einbasischer ungesättigter Säuren gezeigt hat, daß alle einbasischen ungesättigten β-, γ-Säuren beim Kochen mit Natronlauge in isomere

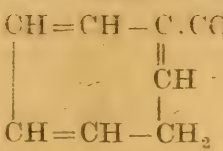
[1]) B. 31, 2659 (1899).
[2]) B. 27, 2823 (1894); B. 31, 1546 (1898); B. 31, 2503 (1898).
[3]) Ann. 283, 50 (1894).

Säuren unter Wanderung der doppelten Bindung nach der Carboxylgruppe umgewandelt werden und diese Wanderung der doppelten Bindung leicht bei Annahme der Formel III verständlich ist,



III.

während bei Formel IV eine Wanderung der Carboxylgruppe nicht möglich wäre, so entschied sich Willstätter für Formel III



IV.

der δ-Cycloheptatriëncarbonsäure und somit auch für Formel I vom Anhydroekgonin.

Weiterhin bevorzugte Willstätter die Formel I auch auf Grund der starken Linksdrehung von Anhydroekgonin, die sich seiner Ansicht nach am besten durch die Gegenwart eines dritten asymmetrischen Kohlenstoffatoms erklären lasse.

Auch Gadamer[1]) sprach sich auf Grund seiner optischen Untersuchungen über die Funktionen der einzelnen asymmetrischen Kohlenstoffatome im l-Ekgonin für die Annahme der Formel I aus. Aus der Bildung von d-Tropinsäure und l-Ekgoninsäure bei der Oxydation von Ekgonin mit Chromsäure, wobei allerdings die experimentell nicht erweisbare Annahme gemacht wurde, daß die Ekgoninsäure durch weitere Oxydation aus der Tropinsäure entstände, schloß er, daß im Ekgonin und Anhydroekgonin System (1) linksdrehend und System (2) rechtsdrehend sein müsse. Alsdann konnte allerdings das starke Drehungsvermögen des Anhydroekgonins nur durch Formel I erklärt werden, und zwar unter der Annahme, daß das Kohlenstoffatom (3) ein linksdrehendes System sei; denn alsdann ist dem linksdrehenden System (3) und ebenso dem als linksdrehend angenommenen System (1) die Doppelbindung benachbart, was nach Rupe[2]) ein starkes Anwachsen der optischen Funktion bedingt. Eine weitere Stütze für diese Annahme bot die sehr schwache Linksdrehung des Hydroekgonidins, das bei der Reduktion des Anhydroekgonins nach der Methode Ladenburg erhalten wurde. Das Verschwinden der doppelten Bindung aus der unmittelbaren Nachbarschaft der beiden als linksdrehend angenommenen Systeme mußte in der Tat diese Wirkung veranlassen. Bezüglich des Drehungsvermögens des Hydroekgonidins befand sich Gadamer

[1]) Arch. 1904, 1—16.
[2]) Ann. 327, 157 (1903).

im Widerspruch mit Willstätter, der das Hydroekgonidin als inaktiv beschreibt. Daß Willstätter's Ansichten unter keinen Umständen zutreffend sein konnten, ist von Gadamer[1]) bereits früher hervorgehoben worden. Zur Behebung dieses Widerspruches versuchte Gadamer noch auf andere Weise zum Hydroekgonidin zu gelangen. Dazu schien geeignet das Bromadditionsprodukt an Anhydroekgonin; die Reduktion führte aber wieder zu Anhydroekgonin. Dagegen gelang es durch Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes, entstanden durch Erhitzen von Anhydroekgonin mit Bromwasserstoffeisessig auf 100° C., ein sehr reines Hydroekgonidin zu erhalten, das befremdlicherweise sogar schwach nach rechts drehte. Gadamer konnte diese Beobachtungen zunächst nicht weiter verfolgen, und eine Mitteilung wurde verschoben, bis eine genaue Durcharbeitung vorgenommen werden konnte. Auf Veranlassung von Gadamer habe ich mich dieser unterzogen. Das Problem erschien um so reizvoller, als inzwischen J. von Braun[2]) durch Reduktion von Anhydroekgoninäthylester nach Paal-Skita ebenfalls zu einem Hydroekgonidinäthylester gelangt war, der mit dem nach Willstätter dargestellten nicht identisch war, ein anders schmelzendes Goldsalz gab und sich auch im Drehungsvermögen unterschied, allerdings nur in der Größe, nicht aber wie in dem von Gadamer dargestellten in der Drehungsrichtung. v. Braun hat die Verschiedenheit der Hydroekgonidine dadurch zu erklären gesucht, daß nach dem Verfahren Willstätter's das System (3) zum Teil racemisiert und so ein Gemisch zweier diastereomerer Verbindungen erzeugt würde. In seiner neuesten Arbeit, die nach Abschluß der vorliegenden veröffentlicht wurde, schließt sich Willstätter[3]) dieser Auffassung Braun's nicht an, sondern er folgert aus Braun's Ergebnissen für das Anhydroekgonin die Formel II. Bei dieser kann in der Tat, je nach der Anlagerung des Wasserstoffs an die Doppelbindung, das bei der Reduktion neu entstehende System (3) rechts- oder linksdrehend werden. Es sei vorweg bemerkt, daß ich unabhängig von Willstätter im Verlauf meiner Arbeit ebenfalls zu Formel II gelangte, allerdings auf Grund anderer Tatsachen und Erwägungen.

Es muß zugegeben werden, daß sich die Beobachtungen J. von Braun's auch mit der Formel I in Einklang bringen lassen. v. Braun hat Anhydroekgoninäthylester nach der milden Methode von Paal-Skita reduziert, wobei eine Umlagerung für ausgeschlossen gelten kann, während bei der energischen Reduktion von Anhydroekgonin nach Willstätter eine Racemisation des Systems (3) immerhin in den Bereich der Möglichkeit gehört, da der Wasserstoff dieses Systems durch die Carboxylgruppe gelockert ist.

Die nachstehende Mitteilung dürfte daher nicht ohne Interesse sein.

---

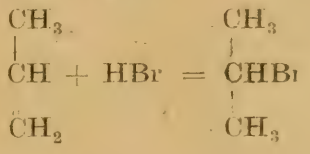
[1]) Arch. 1904, 1—16.
[2]) B. 51, 235 (1918).
[3]) Ann. 422, 22 (1920).

Zunächst stellte ich das Hydroekgonidin nach der Methode Ladenburg durch Reduktion von Anhydroekgonin mit Natrium und Amylalkohol dar und erhielt durch Verwandlung des entstandenen Hydroekgonidinchlorhydrats in das Goldsalz zwei verschiedene Chloroaurate. Die Hauptmenge bildete ein aus kleinen krystallinischen Nadeln bestehendes Chloroaurat vom F.-P. 230°, während das andere Chloroaurat, das ebenfalls in Form kleiner Nadeln auskrystallisierte, bei 210° schmolz. Die durch Zerlegung der beiden Chloroaurate erhaltenen Chlorhydrate schmolzen bei 233°, und eine alkalische Kaliumpermanganatlösung wurde erst nach 15 Minuten entfärbt. Wägbare Mengen von Anhydroekgonin, die eine Depression des Schmelzpunktes verursachen könnten, waren nicht vorhanden. Beide Chlorhydrate drehten links. Von dem Chlorhydrat aus dem Chloroaurat vom F.-P. 230° wurde α_D bei $c = 3{,}2170$ und $l = 2$ zu $-17'$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D = 4{,}40°$ berechnete, und von dem Chlorhydrat aus dem Chloroaurat vom F.-P. 210° wurde α_D bei $c = 2{,}9984$ und $l = 2$ zu $-10'$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D = 2{,}77°$ berechnete. Auch bei der Reduktion von salzsaurem Anhydroekgonin zu Hydroekgonidinchlorhydrat nach Paal-Skita wurden zwei verschiedene Hydroekgonidinchloroaurate gefunden, hier jedoch in anderen Mengenverhältnissen. In größerer Menge krystallisierte ein aus feinen krystallinischen Nadeln bestehendes Goldsalz vom F.-P. 210° aus und daneben ein krystallinisches Goldsalz, dessen Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisieren nicht höher als 220° gebracht werden konnte. Die Chlorhydrate beider zerlegten Goldsalze hatten den F.-P. 233°, und eine alkalische Kaliumpermanganatlösung wurde erst nach 15 Minuten entfärbt; wägbare Mengen von Anhydroekgonin sind daher ausgeschlossen. Beide drehten links und zwar wurde für das Chlorhydrat vom zerlegten Goldsalz F.-P. 210° α_D bei $c = 3{,}9660$ und $l = 2$ zu $-11'$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D = 2{,}30°$ berechnete. Für das Chlorhydrat vom zerlegten Chloroaurat vom F.-P. 220° wurde α_D bei $c = 3{,}3636$ und $l = 2$ zu $-5'$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D = 1{,}24°$ berechnete.

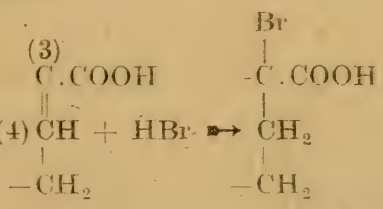
Während nun bei der Reduktion des Anhydroekgonins nach Willstätter bei Annahme der Formel I immerhin die Möglichkeit einer Umkehrung und partiellen Racemisation denkbar ist und so sich die Entstehung der verschiedenen Hydroekgonidine erklären läßt, ist dies für die Hydrierung nach Paal-Skita nicht möglich. Hier läßt sich die Entstehung der verschiedenen Hydroekgonidine nur aus Formel II erklären, wo das System (3) durch Anlagerung von Wasserstoff asymmetrisch wird und dadurch die Möglichkeit der Bildung zweier isomerer Körper gegeben ist, während bei Annahme der Formel I kein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom gebildet wird und mithin auch nur ein einheitliches Hydroekgonidin entstehen kann.

Auf die dritte Art stellte ich nun das Hydroekgonidin nach Gadamer dar durch Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes an Anhydroekgonin. Bei der Darstelluug des Bromwasserstoffadditionsproduktes aus Anhydroekgonin können, gleich-

gültig welche Formel man für Anhydroekgonin annimmt, vier isomere Bromverbindungen entstehen. Brom kann sich bei Formel I an das Kohlenstoffatom (4) in cis- oder trans-Stellung, oder an das Kohlenstoffatom (5) in cis- oder trans-Stellung anlagern und bei Formel II an das Kohlenstoffatom (3) oder (4) in cis- oder trans-Stellung. Um nun das Vorhandensein eventuell gebildeter isomerer Verbindungen festzustellen, wurde das Reaktionsprodukt restlos aufgearbeitet; dabei wurde nur ein Bromwasserstoffanlagerungsprodukt und unverändertes Anhydroekgonin als bromwasserstoffsaures Salz gewonnen. Daß das Bromatom wohl nicht an das Kohlenstoffatom (4) geht, wie es z. B. beim Bromtropan der Fall ist, geht aus nicht veröffentlichten Arbeiten Gadamer's und anderer Mitarbeiter hervor, denen es auf keine Art und Weise gelang, das Brom durch die Hydroxylgruppe zu ersetzen. Diese Tatsache spricht für die Formel II vom Anhydroekgonin und gemäß der Markownikow'schen Regel, wonach das Bromatom an das Kohlenstoffatom geht, mit welchem die geringste Zahl von Wasserstoffatomen verbunden ist, kann man für das Bromwasserstoffadditionsprodukt an Anhydroekgonin analog der Anlagerung von Bromwasserstoff an Propylen:



folgende Formel erwarten:



Bei der Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes an Anhydroekgonin wurde ein rechtsdrehendes Hydroekgonidin erhalten, dessen Goldsalz in schönen prismatischen Krystallen vom F.-P. 210° krystallisierte. Da nun das Bromwasserstoffadditionsprodukt an Anhydroekgonin stark rechts dreht und Spuren davon die Rechtsdrehung eines an sich schwach linksdrehenden Hydroekgonidins verursachen könnten, wurde das Goldsalz mehrfach umkrystallisiert und dann analysiert. Das Chloroaurat war vollständig bromfrei und rein.

α_D wurde beim zerlegten Chloroaurat bei $c = 1{,}9440$ und $l = 2$ zu $+ 6{,}5'$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D + 2{,}78°$ berechnete. Bei dieser Reduktion ist eine Walden'sche Umkehrung des Systems (3) wohl denkbar. Daß aber die beiden nach Willstätter und Paal dargestellten Hydroekgonidinchlorhydrate aus den Chloroauraten vom F.-P. 210° links drehen, während das durch Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes an Anhydroekgonin erhaltene Hydroekgonidinchlorhydrat rechts dreht,

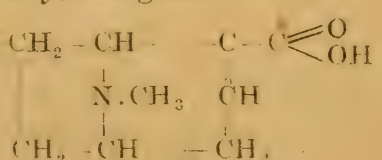
ist nicht zu erklären und muß vorläufig als Tatsache hingenommen werden. Bei den nach Willstätter und Paal dargestellten Hydroekgonidinchlorhydraten waren wägbare Mengen von Anhydroekgonin nicht nachweisbar. Das nach Gadamer dargestellte Hydroekgonidinchloroaurat war völlig rein. Die optischen Bestimmungen wurden mit einem Laurent'schen Halbschattenapparat genommen.

Um die offenbar bestehende Unstimmigkeit aufzuklären, wurden von den einzelnen Hydroekgonidinchlorhydraten, die durch Zerlegung ihrer Chloroaurate erhalten waren, die Aethylester dargestellt, und es wurden zwei im Schmelzpunkt und der Krystallform verschiedene Hydroekgonidinäthylesterchloroaurate gewonnen, deren Chlorhydrate alle rechts drehten. Der Ester von dem nach Willstätter dargestellten Hydroekgonidinchlorhydrat, dessen Goldsalz bei 230° schmolz, ergab bei $c = 8{,}394$ und $l = 1$ $\alpha_D = + 15'$, woraus sich für $[\alpha]_D + 2{,}99°$ berechnete. Das Goldsalz krystallisierte in feinen Nadeln vom F.-P. 122—123°. Der Ester von dem nach Willstätter dargestellten Hydroekgonidinchlorhydrat, dessen Goldsalz bei 210° schmolz, ergab ein gut krystallisiertes Goldsalz vom F.-P. 173—174°, kleine feine Blättchen. Die Drehung konnte nicht bestimmt werden, weil zu wenig Substanz zur Verfügung stand. Das nach Paal-Skita dargestellte Hydroekgonidin, dessen Goldsalz bei 210° schmolz, wurde ebenfalls verestert. α_D wurde bei $c = 4{,}6660$ und $l = 1$ zu $+ 11'$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D = + 3{,}94°$ berechnete. Das Goldsalz des Esters krystallisierte in feinen Blättchen vom F.-P. 173—174°. Der Ester aus dem Chlorhydrat, dessen Goldsalz bei 220° schmolz, ergab bei $c = 6{,}096$ und $l = 1$ dem $\alpha_D = + 12'$, woraus sich für $[\alpha]_D + 3{,}29°$ berechnete. Das Goldsalz des Esters krystallisierte in feinen Nadeln vom F.-P. 123°.

Der Ester aus dem Hydroekgonidinchlorhydrat nach Gadamer ergab bei $c = 0{,}4400$ zu 30 ccm und $l = 2$ $\alpha_D = + 9'$, woraus sich für $[\alpha]_D + 5{,}11°$ berechnete. Das Goldsalz krystallisierte in Blättchen vom F.-P. 173—174°.

Aus den Estern wurden durch Verseifung wieder die Hydroekgonidinchlorhydrate gewonnen. Ihre spezifischen Drehungsvermögen waren gegen das Ausgangsmaterial unverändert.

Daß bei der sehr milden Hydrierung nach Paal-Skita zwei in ihren Goldsalzen verschiedene Hydroekgonidine entstehen, und daß ebenfalls zwei in dem Schmelzpunkt und der Krystallform ihrer Chloroaurate ganz verschiedene Ester vorliegen, spricht für Formel II des Anhydroekgonins.



II.

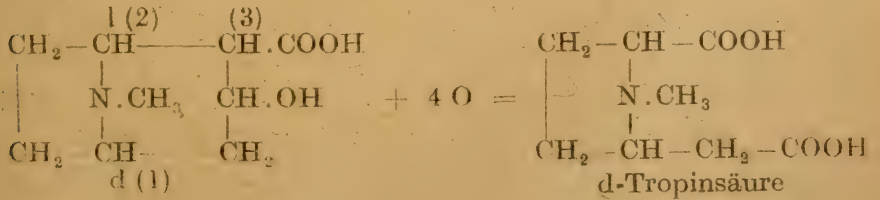
Weiteres Beweismaterial sollte die Bestimmung der Molekularrefraktion bringen. Doppelte Bindungen erhöhen die Molekular-

refraktion und Dispersion; eine weitere Erhöhung tritt ein, wenn sich Doppelbindungen in konjugierten Systemen befinden, so daß Exaltationen das Vorhandensein derartiger Systeme erkennen lassen. Da nun das Anhydroekgonin von Formel II im Gegensatz zu Formel I konjugierte Doppelbindungen enthält, müßte es gegenüber dem Hydroekgonidin eine Exaltation aufweisen. Zum Vergleich waren die Aethylester geeignet[1]).

Der Anhydroekgoninäthylester zeigte statt der erwarteten Exaltation eine Depression ($E\Sigma - 0{,}12$. $- 0{,}12 + 4\%$ $+ 4\%$), wenn man die Molekularrefraktion aus der Atomrefraktion berechnet, hingegen eine ausgesprochene Exaltation im Vergleich zur Molekularrefraktion und Dispersion des Hydroekgonidinäthylesters. Bei diesem wurde eine wesentlich stärkere Depression gefunden ($E\Sigma - 0{,}42 - 0{,}44 - 10\% - 10\%$).

Aehnliche Beobachtungen hat Eykman[2]) bei der spektrochemischen Untersuchung von Tropidin und Tropin gemacht. Er fand für Tropidin: $E\Sigma\alpha - 0{,}41$; $E\Sigma_\gamma - E\Sigma\alpha - 6\%$ und für Tropin $E\Sigma - 0{,}69$ $E\Sigma_\gamma - E\Sigma\alpha - 13\%$. Weitere Versuche über die Molekularrefraktion beim N.-Methylpyrrolidin und Derivaten sind erwünscht, um zu sehen, ob auch hier gegenüber den berechneten Werten wesentliche Depressionen bestehen.

Somit sprechen die vorliegenden Ergebnisse für die Formel II vom Anhydroekgonin. Damit läßt sich aber nicht die starke Linksdrehung des Anhydroekgonins erklären, wenn man im Ekgonin und Anhydroekgonin System (1) linksdrehend und System (2) rechtsdrehend annimmt. Gadamer[3]) versuchte in einer früheren Arbeit die Linksdrehung des Systems (1) damit zu beweisen, daß bei der Aufspaltung des Ekgonins durch Oxydation zuerst Tropinsäure und durch weitere Oxydation die l-Ekgoninsäure entstände, obwohl es Liebermann[4]) nicht gelungen war, die Tropinsäure in Ekgoninsäure überzuführen. Nach der jetzigen Kenntnis muß daher angenommen werden, daß bei der Oxydation des Ekgonins zu Tropinsäure bzw. Ekgoninsäure die Aufspaltung des Moleküls an verschiedenen Stellen erfolgt, und zwar bei Bildung der Tropinsäure nach:



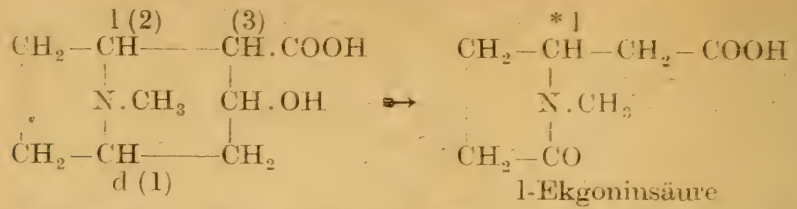
[1]) Herrn Geheimrat von Auwers sind wir für die Ausführung der refraktometrischen Bestimmung zu bestem Danke verpflichtet.

[2]) B. 25, 3073 (1892).

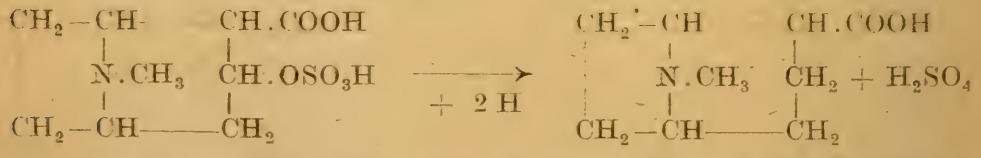
[3]) Arch. 1904, 663.

[4]) B. 24, 607 (1891).

und bei Bildung der l-Ekgoninsäure nach:



Nimmt man dann weiter im Ekgonin System (1) als rechtsdrehend und System (2) als linksdrehend an, so ist ohne weiteres die Entstehung einer linksdrehenden Ekgoninsäure verständlich; ebenso läßt sich aber auch die starke Linksdrehung des Anhydroekgonins erklären, da die doppelte Bindung in unmittelbarer Nachbarschaft von System (2) steht und verstärkend auf dieses wirkt. Durch Auflösen der doppelten Bindung im Anhydroekgonin wird das Uebergewicht des Systems (2) aufgehoben, und damit steht im Einklang die schwache Linksdrehung des Hydroekgonidins, wenn System (3) linksdrehend und die schwache Rechtsdrehung des Hydroekgonidins, wenn System (3) rechtsdrehend angenommen wird. Da nun im l-Ekgonin System (4) sicher linksdrehend ist, weil sonst die Bildung von d-Ekgonin nicht möglich wäre, sind die optischen Funktionen der einzelnen asymmetrischen Kohlenstoffatome bis auf System (3), das links- und auch rechtsdrehend sein kann, bekannt. Um die optische Funktion des Systems (3) zu klären, böte sich ein gangbarer Weg, wenn es gelänge im Ekgonin die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, also auf einem anderen Wege zum Hydroekgonidin zu gelangen. Die Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes zu Anhydroekgonin führte ja glatt zum Hydroekgonidin. Es lag nun der Gedanke nahe, an Stelle des negativen Broms einen anderen negativen Substituenten einzuführen, und diese Möglichkeit bot sich durch Veresterung der Hydroxylgruppe des Ekgonins mit Schwefelsäure. Gelänge es, diese Ekgoninätherschwefelsäure zu reduzieren, so müßte man zu einem Hydroekgonidin kommen, in dem das System (3) bei der Reduktion intakt bliebe:



Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf l-Ekgonin bei 100° wurde Anhydroekgonin gebildet. Chlorsulfonsäure lieferte in der Kälte Ekgoninätherschwefelsäure, die beim Aufgießen auf Eis auskrystallisierte und bei 258—259° C. schmolz, während bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei 0° dieselbe Ekgoninätherschwefelsäure erst nach der Entfernung der überschüssigen Schwefelsäure gewonnen werden konnte. Chlorsulfonsäure gab als Nebenprodukt einen Körper, der nach seinem Chloroaurate vom F.-P. 155—156° als Ekgoninäther von der Formel $(C_9H_{14}O_2N)_2O$ aufgefaßt werden muß.

Die beabsichtigten Reduktionsversuche mußten vorderhand leider wegen Materialmangels zurückgestellt werden. Da sich erwies, daß sich Ekgoninätherschwefelsäure durch verdünnte Salzsäure und Baryumchlorid glatt zu l-Ekgonin verseifen ließ, lag der Gedanke nahe, die Anlagerung von Schwefelsäure an die doppelte Bindung des Anhydroekgonins zu versuchen, um dann durch Verseifung, einem lang gehegten Wunsch der Technik entsprechend die Ueberführung in l-Ekgonin zu bewirken.

Den mehrfach in verschiedener Anordnung durchgeführten Versuchen blieb jeder Erfolg versagt, vermutlich deswegen, weil diese Anlagerung, entsprechend der Markownikow'schen Regel, den Sulfatrest an das tertiäre Kohlenstoffatom (3) gerichtet hätte, das, bereits mit der Carboxylgruppe belastet, dem Sulfatrest sterische Hinderung entgegensetzen mochte. Die entsprechende Anlagerung von Bromwasserstoff geht ja, wie wir gesehen haben, auch nicht leicht vor sich.

Versuchsteil.

Hydroekgonidinchlorhydrat nach Willstätter[1]).

Das salzsaure Hydroekgonidin (Willstätter) krystallisierte aus Amylalkohol in Blättchen vom F.-P. 233—234°. Ein Tropfen einer stark verdünnten alkalischen Kaliumpermanganatlösung wurde erst nach 20 Minuten entfärbt. Das Präparat war also anhydroekgoninfrei. Ausbeute 4,5 g aus 10 g.

0,3862 g zu 25 ccm Wasser gelöst: α_D wurde bei $l = 2$ zu $5{,}51' = 0{,}093°$ abgelesen, woraus sich für $[\alpha]_D = 3{,}0°$ berechnete.

Zerlegung des Hydroekgonidinchlorhydrats Willstätter durch die Chloroaurate.

2,8 g Hydroekgonidinchlorhydrat wurden in wässeriger Lösung mit Goldchloridlösung versetzt. Die einzelnen Fraktionen wurden bis zum konstanten Schmelzpunkt umgelöst, gleichartige vereinigt und noch einmal umgelöst. Auf diese Weise wurden zwei verschiedene Hydroekgonidinchloroaurate isoliert.

1. 2,5 g kleine derbe Nadeln vom F.-P. 210°. 0,3375 g verloren bei 100° 0,0070 g Krystallwasser = 1,98%. Schmelzpunkt des wasserfreien Goldsalzes = 210° C.

2. 4,3 g feine goldgelbe Nadeln vom F.-P. 230°. 1,5054 g verloren bei 100° 0,0116 g Krystallwasser = 0,77%. Schmelzpunkt des wasserfreien Goldsalzes = 230° C.

Die salzsauren Salze aus den Chloroauraten.

1. 2,5 g Hydroekgonidinchloroaurat vom F.-P. 210° wurden in Hydroekgonidinchlorhydrat verwandelt. Das salzsaure Hydroekgonidin bestand aus krystallinischen Blättchen vom F.-P. 233°. Eine alkalische Kaliumpermanganatlösung wurde erst nach 15 Minuten entfärbt.

---

[1]) B. 30, 711 (1897); B. 25, 2768 (1892).

0,8996 g zu 30 ccm gelöst: α_D, bei l = 2, = −10′ = −0,166°. $[\alpha]_D = -2{,}77°$.

2. 2,5 g Hydroekgonidinchloroaurat vom F.-P. 230° wurden in das Chlorhydrat übergeführt. Feine krystallinische Blättchen vom F.-P. 233—234°. Eine alkalische Kaliumpermanganatlösung wurde erst nach 15 Minuten entfärbt.

0,9652 g zu 30 ccm gelöst: $\alpha_D = -17′ = -0{,}2833°$ bei l = 2. $[\alpha]_D = -4{,}4°$.

Hydroekgonidinchlorhydrat aus Anhydroekgoninchlorhydrat nach Paal-Skita.

Da ein Vorversuch ergab, daß salzsaures Anhydroekgonin bei der Hydrierung nach Paal-Skita unter Verwendung von Palladiumkohle glatt die berechnete Menge Wasserstoff aufnahm, wurden 10 g Anhydroekgoninchlorhydrat in Wasser gelöst und hydriert. Berechnet waren theoretisch 932,00 ccm Wasserstoff, verbraucht wurden 1000 ccm. Zuerst verlief die Hydrierung sehr träge, steigerte sich aber allmählich, um mit einem Verbrauch von 93 ccm Wasserstoffanlagerung innerhalb von 15 Minuten ihren Höhepunkt zu erreichen und dann allmählich wieder abzunehmen. Als kein Wasserstoff mehr absorbiert wurde und eine Probe der Reaktionsflüssigkeit eine alkalische Kaliumpermanganatlösung erst nach 20 Minuten entfärbte, wurde die Lösung von der Palladiumkohle abfiltriert, bis auf einen kleinen Rest auf dem Wasserbade eingeengt und im Vakuum zur Trockne gebracht. Der weiße, stark hygroskopische Rückstand, aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, krystallisierte in blättchenförmigen Krystallen vom F.-P. 233—234°.

Ausbeute 9,8. 1,3216 g zu 30 ccm gelöst: $\alpha_D = -17′ = -0{,}283°$ bei l = 2. $[\alpha]_D = -3{,}2°$.

Die Chloroaurate.

Es wurden wiederum zwei Goldsalze isoliert:

1. 7,5 g Goldsalz vom F.-P. 210°, kleine feine Nadeln: 2,1240 g verloren bei 100° 0,0372 g Krystallwasser = 1,75%. Der Schmelzpunkt des wasserfreien Goldsalzes betrug 210°.

2. 4,5 g Goldsalz vom F.-P. 220°, nadelförmige Krystalle. Der Schmelzpunkt konnte trotz mehrmaligen Umkrystallisierens nicht erhöht werden. 4,5430 g verloren bei 100° 0,0310 g Krystallwasser = 0,68%. Der Schmelzpunkt des wasserfreien Goldsalzes betrug 220° C.

Die salzsauren Salze aus den Chloroauraten.

1. 2,74 g Hydroekgonidinchloroaurat vom F.-P. 210° wurden in der vorher beschriebenen Weise in das Chlorhydrat verwandelt. Das Hydroekgonidinchlorhydrat war sehr hygroskopisch, hatte den F.-P. 233° und entfärbte eine alkalische Permanganatlösung erst nach 15 Minuten.

1,1900 g zu 30 ccm gelöst: $\alpha_D = -11' = -0{,}183^0$ bei $l = 2$. $[\alpha]_D = -2{,}30^0$.

2. 4,5 g Hydroekgonidinchloroaurat vom F.-P. 220° ergaben ein Hydroekgonidinchlorhydrat vom F.-P. 233°, das sehr hygroskopisch war und eine alkalische Permanganatlösung erst nach 20 Minuten entfärbte. 1,0091 g zu 30 ccm gelöst: $\alpha_D = -5' = -0{,}0833^0$ bei $l = 2$. $[\alpha]_D = -1{,}24^0$.

Anlagerung von Bromwasserstoff an Anhydroekgonin.

Die Darstellung wurde nach Angaben von Eichengrün und Einhorn[1]) unter den verschiedensten Bedingungen versucht, doch waren die Ausbeuten immer sehr schlecht und stiegen nie über 25% der Theorie.

Versuch 1. 5 g salzsaures Anhydroekgonin wurden mit der fünffachen Menge Bromwasserstoffeisessig sieben Tage in der Wasserbadkanone auf 100° erhitzt. Aus der braunen Reaktionsflüssigkeit schieden sich gut ausgebildete Krystalle und ein weißes Pulver ab. Die Krystalle waren bromwasserstoffsaures Anhydroekgonin vom F.-P. 222°, 3,5 g. Das weiße Pulver, aus Wasser umkrystallisiert, ergab schöne, stark lichtbrechende Prismen vom F.-P. 250°, 0,5 g. Aus der Mutterlauge wurde bromwasserstoffsaures Anhydroekgonin zurückgewonnen.

Versuch 2. 5 g aus der Mutterlauge von Versuch 1 zurückgewonnenes Anhydroekgonin wurden wie bei Versuch 1 verarbeitet. Ausbeute an Anhydroekgoninhydrobromidbromhydrat: 1,0 g. Die Mutterlaugen, aus denen kein Bromwasserstoffadditionsprodukt an Anhydroekgonin auskrystallisierte, wurden vereinigt.

Versuch 3 und 4 unter denselben Bedingungen wie 1 und 2, nur wurden die Einschlußröhren zehn Tage im Bombenofen auf 100° erhitzt. Die Ausbeuten an Anhydroekgoninhydrobromidbromhydrat betrugen 1,2 g und 1,0 g.

Versuch 5 und 6 wie 3 und 4, aber mit frisch dargestelltem Bromwasserstoffeisessig. Ausbeuten 1,0 und 0,5 g.

Versuche 7 und 8 wurden in derselben Weise durchgeführt, die Willstätter[2]) zur Darstellung von (α) Bromtropanhydrobromid anwandte. Es wurde eine Ausbeute von 25% erzielt.

Aus den Mutterlaugen von allen Versuchen, die vereinigt der weiteren Krystallisation überlassen wurden, wurde nur noch bromwasserstoffsaures Anhydroekgonin gewonnen. Die letzte dunkelrotbraune, sirupartige Mutterlauge wurde mit Silberchlorid umgesetzt und in das Quecksilbersalz verwandelt, um etwa vorhandenes isomeres Anhydroekgoninhydrobromidbromhydrat zu fassen. Es wurde aber nur Anhydroekgonin in Form zweier Quecksilberdoppelsalze erhalten. Das eine in büschelförmigen Krystallen vom F.-P. 165°; das andere nadelförmig vom F.-P. 138—140°.

[1]) B. 23, 2888 (1890).
[2]) Ann. 326, 31 (1902).

1. Quecksilbersalz vom F.-P. 165°; 1,1562 g Substanz 0,5714 g HgS.

Berechnet für $C_9H_{13}NO_2HCl + HgCl_2$:	Gefunden:
Hg 42,2	42,6%

2. Quecksilbersalz vom F.-P. 138—140°; 1,0180 g Substanz 0,7049 g HgS.

Berechnet für $C_9H_{13}NO_2HCl + 3\,HgCl_2$:	Gefunden:
Hg 59,1	59,7%

Zum Vergleich wurde salzsaures Anhydroekgonin in das Quecksilberdoppelsalz verwandelt, das ebenfalls in büschelförmigen Krystallen vom F.-P. 165° krystallisierte. Der Mischschmelzpunkt mit dem ersten Doppelsalz zeigte keine Depression.

Vom Anhydroekgoninhydrobromidbromhydrat (Prismen vom F.-P. 250°) wurde die Drehung bestimmt. 0,3766 g zu 25 ccm: $\alpha_D = +1{,}25^0$ bei $l = 2$. $[\alpha]_D = +41{,}5^0$.

Das Goldsalz krystallisierte in feinen Nadeln vom F.-P. 148 bis 150°.

0,1452 g Substanz = 0,0486 g Au.

Berechnet für $C_9H_{14}BrNO_2.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 33,53	33,5%

Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes an Anhydroekgonin zu Hydroekgonidin nach Gadamer.

5 g wurden auf dem Wasserbad mit 50 ccm verdünnter Schwefelsäure und Zink reduziert. Die bromfreie Lösung wurde mit Soda versetzt, vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft, bis zum Verschwinden der Salzsäure, um beim Extrahieren mit Alkohol Veresterung zu vermeiden. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol extrahiert und nach dem Verjagen des Alkohols bis auf einen kleinen Rest mit Silberchlorid zum salzsauren Salz umgesetzt. Aus der alkoholischen Lösung krystallisierte ein weißes, stark hygroskopisches Salz aus, das, über Aetzkalk getrocknet, beim Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol in weißen Täfelchen vom F.-P. 233° krystallisierte. Der Mischschmelzpunkt mit dem Hydroekgonidinchlorhydrat nach Paal zeigte keine Depression. Eine alkalische Permanganatlösung wurde erst nach 20 Minuten entfärbt. 0,6840 g zu 25 ccm gelöst: $\alpha_{,} = +11{,}9' = +0{,}198^0$ bei $l = 2$. $[\alpha]_D + 3{,}6^0$.

Das Chloroaurat.

2 g salzsaures Hydroekgonidin in das Chloroaurat übergeführt, gaben ein einheitliches Goldsalz vom F.-P. 210°, gut ausgebildete Prismen.

0,1003 g Substanz = 0,0388 g Au.

Berechnet für $C_9H_{15}O_2N.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 38,74	38,7%

Das daraus wiedergewonnene Chlorhydrat bestand aus weißen krystallinischen Blättchen vom F.-P. 233—234°, stark hygroskopisch. Eine alkalische Permanganatlösung wurde erst nach 15 Minuten entfärbt.

0,4860 g zu 25 ccm gelöst: $\alpha_D = +6{,}5' = +0{,}108^0$ bei $l = 2$. $[\alpha]_D = +2{,}78^0$.

1,3886 g zu 30 ccm gelöst: $\alpha_D = +12' = +0{,}2^0$ bei $l = 2$. $[\alpha_D] = +2{,}17^0$.

Die Abweichungen vom Ausgangsmaterial liegen innerhalb der Fehlergrenzen.

Darstellung der Hydroekgonidinäthylesterchloroaurate aus den Chlorhydraten der zerlegten Goldsalze.

Die Ester wurden durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die alkoholische Lösung von Hydroekgonidinchlorhydrat (8 : 1) dargestellt[1]). Nach 24 stündigem Stehen wurde der Alkohol abgedunstet und die eingeengte Lösung mit Goldchlorid versetzt.

Die erhaltenen Chloroaurate wurden bis zum konstanten Schmelzpunkt umkrystallisiert und dann in die Chlorhydrate verwandelt, um die Drehung zu bestimmen.

I. Hydroekgonidinäthylesterchloroaurat

1. aus dem Goldsalz vom F.-P. 210° nach Willstätter krystallisierte in feinen Blättchen vom F.-P. 173—174°. Die Drehung des Chlorhydrats konnte nicht bestimmt werden, da die Lösung zu schwach war;

2. aus dem Goldsalz vom F.-P. 230° nach Willstätter: das Chlorourat des Esters krystallisierte in feinen Nadeln vom F.-P. 122—123°.

0,8394 g Chlorhydrat des Esters zu 10 ccm gelöst: $\alpha_D = +15' = 0{,}25^0$ bei $l = 1$. $[\alpha]_D = +2{,}97^0$.

II. Hydroekgonidinäthylesterchloroaurat

1. aus dem Goldsalz vom F.-P. 210° nach Paal krystallisierte in feinen goldgelben Blättchen vom F.-P. 173—174°. Das Chlorhydrat des Esters ergab $\alpha_D = +11'$ bei $l = 1$ und $c = 4{,}660$ woraus sich für $[\alpha]_D + 3{,}93^0$ berechnete;

2. aus dem Goldsalz vom F.-P. 220° nach Paal: das Chloroaurat des Esters krystallisierte in feinen Nadeln vom F.-P. 123°.

0,6096 g Chlorhydrat zu 10 ccm gelöst: $\alpha_D = +12' = +0{,}20^0$ bei $l = 1$. $[\alpha]_D = +3{,}28^0$.

III. Hydroekgonidinäthylesterchloroaurat aus dem Hydroekgonidinchlorhydrat nach Gadamer: das Chloroaurat des

[1]) B. 30, 714 (1897).

Esters krystallisierte in kleinen goldgelben Blättchen vom F.-P. 173 bis 174°.

0,4400 g Chlorhydrat des Esters zu 30 ccm gelöst: $\alpha_D = + 9' = 0{,}15^0$ bei $l = 2$. $[\alpha]_D = + 5{,}1^0$.

Molekularrefraktion des Hydroekgonidinäthylesters[1]).

In eine Lösung von 7 g salzsaurem Hydroekgonidin in 56 g absolutem Alkohol wurde in schnellem Strome trockenes Salzsäuregas geleitet (10 Stunden). Nach 24 stündigem Stehen und Abdunsten der alkoholischen Salzsäure blieb das Chlorhydrat des Esters als zäher Sirup zurück. Dieser wurde in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Pottasche gesättigt. Der Ester schied sich nach längerem Stehen in öligen Tropfen ab, wurde mit Aether ausgezogen und über kohlensaurem Kali getrocknet. Der Ester blieb nach dem Verjagen des Aethers als hellgelbes Oel zurück. Im Vakuum (13 mm) siedete er bei 132 bis 134° C., hatte schwach basischen Geruch und war ein farbloses, wasserhelles Oel. Ausbeute 3,8 g.

Aus der wässerigen Lösung des Aetherauszuges wurden nach dem Eindampfen und nochmaliger Veresterung noch 2,2 g gewonnen. Gesamtausbeute = 6,0 g.

0,2405 g Substanz = 0,5879 g CO_2; 0,2140 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{19}NO_2$:		Gefunden:
C	66,96	66,69%
H	9,71	9,96%

2,5 g zu 10 ccm gelöst in Aether: $\alpha_D = + 25' = + 0{,}4167^0$ bei $l = 0{,}25$. $[\alpha]_D = + 6{,}7^0$.

Das daraus bereitete Chloroaurat krystallisierte in Blättchen vom F.-P. 164—168°; das Ausgangsmaterial entsprach also nicht ganz dem aus dem Goldsalz vom F.-P. 210° erhältlichen Hydroekgonidin.

Molekularrefraktion

Mol.-Gew. 197,16.

$d_4^{20.5} = 1{,}0468$

$d_4^{20} = 1{,}041$

Optik bei 20,5°

$n_\alpha = 1{,}47583$
$n_D = 1{,}47805$
$n_\beta = 1{,}48448$
$n_\gamma = 1{,}48968$

	$M\alpha$	M_D	$M\beta - M\alpha$	$M\gamma - M\alpha$
Berechnet:	53,93	54,19	0,91	1,45
Gefunden:	53,11	53,32	0,82	1,31
E M	−0,82	−0,87	−0,09	−0,14
E Σ	−0,42	−0,44	−10%	−10%

[1]) B. 30, 714 (1897).

(Schluß folgt.)

Soeben erschienen:

Lehr- und Ausbildungsvertrag

für Apothekerpraktikanten.

Aufgestellt von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Apotheker gemäß § 2 des Mantelvertrages zum Tarifvertrage (siehe «Apotheker-Zeitung» Nr. 14).

4 Seiten auf gutem Schreibpapier :: 2 Stück M. 2,50 einschließlich Porto Betrag in Briefmarken oder durch Zahlkarte (Berlin 1186) einzusenden an den

Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW 87.

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert Wimmer.**

Apothekenbesitzer in **Kraiburg a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis **5,— Mark** und **60 Pf.** Porto

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein

BERLIN NW 87.

Suche zu kaufen:

1 Archiv der Pharmazie

Band 71 bis 255

komplett und auch einzeln.

Offerten erbitte unter L. B. 6512 an **Rudolf Mosse, Leipzig.**

General-Katalog für Apotheken

ein Führer durch die Apothekenräume zur schnellen Auffindung der Arzneimittel von **Dr. Martin Fraenkel, Berlin**

Zweite Auflage

Mit Schemapapier durchschossen M. 50,—

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins, Berlin C 2

Börsenbuchdruckerei Deuter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 259. Heft 4
(Schluss des Bandes.)

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1921.

Ausgegeben den 13. Mai 1922.

INHALT.

Seite

J. Gadamer und **C. John**, Beiträge zur Kenntnis des Ekgonins (Schluß) 241

H. Dieterle, Ueber Xanthosterin 244

J. Gadamer und **F. von Bruchhausen**, Ueber die Konstitution des Corydalins 245

P. Herzig, Die Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide 249

Inhaltsverzeichnis 309

Eingegangene Beiträge.

J. Gadamer, Ernst Schmidt und das Archiv der Pharmazie.

Th. Walz, Ueber Delphinin.

P. Vasterling, Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Hagebuttenfrüchte (Semen Cynosbati), insbesondere über das darin enthaltene fette Oel.

H. Dieterle, Ueber Drosera binata.

W. Brandt, Monographie der Gattungen Corynanthe Welwitsch und Pausinystalia Pierre, Rubiaceae. (Ueber die Stammpflanze der Yohimberinde und ihre Verwandten.)

P. W. Danckwortt, Die Nebenalkaloide der Dicentra spectabilis.

(Geschlossen den 1. V. 1922.)

Achtung!

Das „**Archiv der Pharmazie**“ erscheint im laufenden Jahre in vier Heften, nicht in fünf wie vorher gemeldet.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

LIBRARY
NEW YORK
BOTANICAL

Molekularrefraktion des Anhydroekgonin-äthylesters[1]).

Das Anhydroekgonin wurde in derselben Weise wie das Hydroekgonidin in das Chlorhydrat des Esters verwandelt. Es krystallisierte in Nadeln vom F.-P. 243–244°. Um die freie Base zu gewinnen, wurden 4 g Chlorhydrat des Esters in konzentriert wässeriger Lösung durch Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Aethers blieb der Ester als hellgelb gefärbtes Oel zurück. Aus der wässerigen Lösung vom Aetherauszug wurden durch nochmaliges Verestern 1,6 g gewonnen. Gesamtausbeute 3,6 g = 90%. Das ausgeschiedene Oel von stark pyridinartigem Geruch ging im Vakuum bei 11—14 mm zwischen 137° und 139° über.

0,1482 g Substanz = 0,3665 g CO_2; 0,1160 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{17}NO_2$:	Gefunden:
C 67,65	67,47%
H 8,78	8,76%

Molekularrefraktion.

$C_{11}H_{17}O{<}ON$ Mol.-Gew. 195,15.

$d_4^{11,7} = 1{,}0721$ $n_\alpha = 1{,}49615$; $n_D = 1{,}49930$; $n_\beta = 1{,}50768$; $n_\gamma = 1{,}51462$

	Mα	Mo	Mβ−Mα	Mγ−Mα
Berechnet:	53,43	53,72	1,00	1,60
Gefunden:	53,19	53,48	1,04	1,67
E M	−0,24	−0,24	+0,04	+0,07
E Σ	−0,12	−0,12	+4%	+4%

Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf l-Ekgonin bei 100° C.

1 g l-Ekgonin wurde mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure im Wasserbad auf 100° erwärmt, die Lösung auf Eis gegossen, die überschüssige Schwefelsäure mit Baryumkarbonat neutralisiert und im Filtrat die Esterschwefelsäure bestimmt.

Gefunden: $BaSO_4$ = 0,5660 g S 0,07773 g
Berechnet: S 0,1208 g

Es waren also rund 50% verestert.

Das Filtrat von der Schwefelsäurebestimmung wurde eingeengt, mit $^1/_{10}$-N.-H_2SO_4 und Barytwasser equilibriert und die von Baryum und Schwefelsäure freie Lösung mit Goldchlorid gefällt. Es wurden zwei verschiedene Goldsalze erhalten. Ein Goldsalz vom F.-P. 192°, kleine nadelförmige Krystalle 1,0 g, bestand aus Anhydroekgoninchloroaurat.

0,2300 g Substanz = 0,0898 g Au.

Berechnet für $C_9H_{13}NO_2HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 38,88	39,04%

[1]) Ann. 317, 234 (1901); B. 30, 715 (1897); B. 20, 1225 (1887).

Das andere Goldsalz, kleine Blättchen vom F.-P. 72°, schmolz bei 50° getrocknet, bei 202° C. (Ausbeute 1,2 g). Es bestand aus Ekgoninchloroaurat.

0,1339 g Substanz = 0,0506 g Au.

Berechnet für $C_9H_{15}NO_3HAuCl:_4$	Gefunden:
Au 37,55	37,72%

Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte auf l-Ekgonin.

2 g l-Ekgonin wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung in 10 g konzentrierte Schwefelsäure eingetragen und die Lösung nach eintägigem Stehen auf Eis gegossen und in der vorher angegebenen Weise weiter aufgearbeitet. Die von Schwefelsäure und Baryum freie Lösung wurde im Vakuum bei 50° C. und 15 mm bis auf einen kleinen Rest eingeengt und über Aetznatron getrocknet. Der Rückstand wurde mit eiskaltem Wasser behandelt, der ungelöste Anteil A abfiltriert und der lösliche Anteil B im Vakuum zur Trockne gebracht. Der ungelöste Anteil wurde aus wenig kaltem Wasser umkrystallisiert, es schieden sich 0,55 g nadel- und büschelförmige Krystalle vom F.-P. 258—259° ab.

Beim Kochen mit Baryumchlorid und verdünnter Salzsäure spaltete sich Schwefelsäure ab. $[\alpha]_D = -85°$ ($\alpha_D = +0{,}62°$, $c = 0{,}73$ in Wasser, $l = 1$).

Das Goldsalz krystallisierte sehr schwer und wurde erst nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator über Aetznatron in Form feiner Nadeln vom F.-P. 110°, wasserfrei 155—157°, erhalten.

0,1339 g Substanz = 0,0437 g Au.

Berechnet für $C_9H_{15}O_6NS.HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 32,58	32,6 %

Verseifung der Aetherschwefelsäure.

Da beim Erhitzen mit Barytwasser Zersetzung unter Gelbfärbung eintrat, wurde durch wiederholtes Eindampfen mit Salzsäure und Baryumchlorid verseift.

0,2500 g Substanz = 0,2208 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_9H_{15}O_6NS$:	Gefunden:
SO_4 36,23	36,40%

Das Filtrat der Schwefelsäurebestimmung wurde in das Goldsalz verwandelt: Blättchen vom F.-P. 72° (wasserfrei 202°), 0,40 g Ekgoninchloroaurat.

Der lösliche Anteil B blieb nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator über Aetznatron als glasartiger, stark hygroskopischer Rückstand zurück: 1,20 g, in dem durch das Goldsalz Ekgonin und Ekgoninätherschwefelsäure nachgewiesen wurden.

Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf l-Ekgonin in der Kälte.

3 g l-Ekgonin wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung in 15 g Chlorsulfonsäure eingetragen. Nachdem alles Ekgonin ein-

getragen war, wurde die Lösung bis zum Schmelzen der Kältemischung stehen gelassen und dann auf Eis gegossen. Es blieb ein weißer krystallinischer Niederschlag vom F.-P. 258—260° zurück; aus kaltem Wasser vorsichtig umkrystallisiert, strahlenförmige Krystalle. Ausbeute 1,2 g.

0,1440 g Substanz = 0,0778 g H_2O; 0,2159 g CO_2; 0,1315 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_9H_{15}O_6NS$:		Gefunden:
C	40,74	40,9%
H	5,70	6,0%
S	12,08	12,5%

Analyse auf nassem Wege nach Fritsch:

0,1748 g Substanz = 0,2640 g CO_2.

Berechnet für $C_9H_{15}O_6NS$:		Gefunden
C	40,74	41,20%
N	5,28	5,34%

0,0822 g zu 10 ccm gelöst: $\alpha_D = -0{,}70^0$ bei $l = 1$. $[\alpha]_D = -85^0$.

Das in Wasser sehr leicht lösliche Goldsalz wurde erst nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator über Aetznatron in schönen Nadeln erhalten. F.-P. 110°, wasserfrei 152—153°.

0,1098 g Substanz = 0,0058 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{15}O_6NS.HAuCl_4 + 2\,H_2O$:		Gefunden:
H_2O	5,6	5,3%

0,1040 g Substanz (wasserfrei) = 0,0338 g Au.

Berechnet für $C_9H_{15}O_6NS.HAuCl_4$:		Gefunden:
Au	32,58	32,5%

Bei der Verseifung wurde l-Ekgonin zurückgewonnen.

Bei einem zweiten Versuch wurde aus der Mutterlauge der Ekgoninätherschwefelsäure bei der Trennung mit Hilfe der Goldsalze außer den Chloroauraten des l-Ekgonins und der l-Ekgoninätherschwefelsäure ein Goldsalz vom F.-P. 155—156° isoliert, kleine, zu Kugeln vereinte Nadeln, dessen Zusammensetzung auf ein Di-Ekgoninätherchloroaurat passende Werte lieferte.

0,1304 g Substanz = 0,0496 g Au.
0,1560 g Substanz = 0,1187 g CO_2; 0,0397 g H_2O.

Berechnet für $C_{18}H_{28}O_5N_2.2\,HAuCl_4$:		Gefunden:
Au	38,09	38,0%
C	20,87	20,8%
H	2,92	2,9%

Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Anhydroekgonin.

1 g Anhydroekgonin wurde in 5 g reine konzentrierte Schwefelsäure unter Kühlung eingetragen, die Lösung nach einiger Zeit auf Eis gegossen, nach Entfernung der Schwefelsäure im Vakuum eingeengt und im Exsikkator zur Krystallisation gebracht. Ausbeute 0,95 g vom F.-P. 215—217°.

Eine in Wasser gelöste Probe blieb auf Zusatz von Baryumchlorid klar und gab beim Kochen mit verdünnter Salzsäure und Baryumchlorid keine Trübung. Es war also keine Aetherschwefelsäure entstanden. Das Drehungsvermögen war gegenüber dem Ausgangsmaterial unverändert. Das Chloroaurat besaß den Schmelzpunkt des Anhydroekgoninchloroaurates 192° und seine Zusammensetzung:

0,2208 g Substanz = 0,0852 g Au.

Berechnet für $C_9H_{13}NO_2HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 38,88	38,6%

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

70. Ueber Xanthosterin.

Von H. Dieterle.

(Eingegangen den 13. XII. 1921.)

Vor einiger Zeit habe ich in dieser Zeitschrift[1]) über einen aus der Rinde von Xanthoxylon Budrunga D. C. isolierten Körper — das Xanthosterin — berichtet, das dem Cholesterin und Lupeol nahe verwandt zu sein scheint. Dies letztere schloß ich aus der Aehnlichkeit verschiedener Farbreaktionen und aus der empirischen Zusammensetzung.

In jüngster Zeit ist von Goodson[2]) aus der Rinde von Xanthoxylon Macrophyllum ebenfalls ein cholesterinartiger Körper isoliert worden, den er mit Lupeol identifizieren konnte. In einer Uebersicht über die bis zum Erscheinen seiner Arbeit schon veröffentlichten Ergebnisse über die Untersuchungen von Xanthoxylon-Arten kommt Goodson u. a. auch auf das von mir isolierte Xanthosterin zu sprechen, und zwar folgendermaßen: „Again the malting points of Xanthosterin $C_{23}H_{29}OH$ (Dieterle 1919) from X. Budrunga D. C. and its derivatives are in striking agreement with those of Lupeol now shown to be present in X. macrophyllum. The analytical figures are not in good agreement, but this is not surprising in view of the difficulty of purifying phytosterols: thus the formula for lupeol is variously given in the literature as $C_{26}H_{42}O$, $C_{30}H_{50}O$ and $C_{31}H_{50}O$, the second beling probably correct."

Die Schmelzpunkte von Xanthosterin und Lupeol bzw. deren Derivaten liegen jedoch einander nicht so nahe, wie es nach der oben erwähnten Veröffentlichung zu sein scheint:

Xanthosterin	Xanthosterinbenzoat	Xanthosterinmonobromid
213—214°	264—265°	169—170°

[1]) Arch. d. Pharm. 257, 260 (1919).
[2]) The biochemical Journal, Vol. XV. No. 1. S. 123 (1921).

Lupeol	Lupeolbenzoat	Lupeolmonobromid
216° (nach Goodson)	272°	183°

Würde in dem Xanthosterin ein noch unreines Lupeol vorliegen, wie es nach der Ansicht Goodson's der Fall ist, so müßten die Mischschmelzpunkte der beiden Körper sich nur wenig verschieben, zum mindesten aber zwischen den Schmelzpunkten des Xanthosterins und Lupeols liegen; dieselben Verhältnisse müßten auch die Derivate des Xanthosterins und des Lupeols ergeben. Dies ist aber tatsächlich nicht der Fall, vielmehr liegen diese unter den von mir für Xanthosterin angegebenen.

Ich muß deshalb meine Ansicht, daß Xanthosterin mit Lupeol nicht identisch ist, zur Zeit noch aufrecht erhalten. Ich bin aber mit der Weiterbearbeitung des Lupeols beschäftigt und hoffe, in einiger Zeit in der Lage zu sein, sowohl über die vorliegende „Streitfrage" als auch über das Lupeol selbst ausführlicher berichten zu können.

Marburg, Dezember 1921.

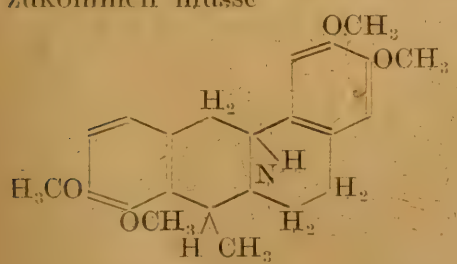
Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

71. Ueber die Konstitution des Corydalins.

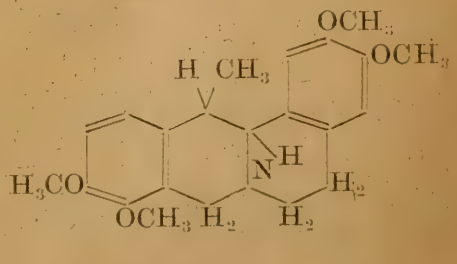
Vorläufige Mitteilung von J. Gadamer nach Versuchen mit F. von Bruchhausen.

(Eingegangen den 3. I. 1922.)

Aus dem Umstande, daß das Dehydrocorydalin, darstellbar aus Corydalin durch Aboxydation von vier Wasserstoffatomen, bei der Reduktion unter geeigneten Bedingungen zwei isomere Corydaline liefert, von denen das bei 135° schmelzende als r-Corydalin und das bei 159° schmelzende als r-Mesocorydalin anzusehen ist, habe ich seinerzeit geschlossen, daß dem Corydalin die Formel I zukommen müsse



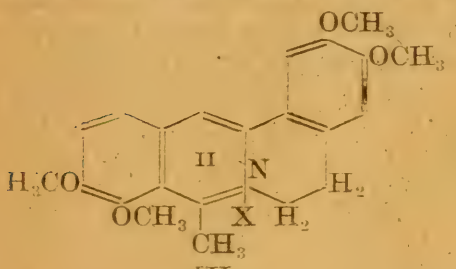
I.



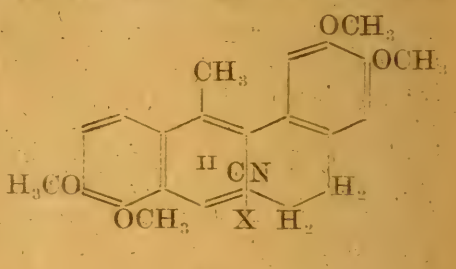
II.

und nicht die Formel II, die an sich auch zwei diastereomere Formen gestatten würde, da sie ebenfalls zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält. Ich glaubte jedoch der Formel I den Vorzug geben zu müssen, weil nur die der Formel I entsprechende Formel III

des Dehydrocorydalins ohne weiteres die Bildung zweier diastereomerer Verbindungen bei der Reduktion erklärt. Dabei wird erst die eine Doppelbindung unter Bildung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms und dann die andere unter Bildung des zweiten



III.



IV.

asymmetrischen Kohlenstoffatoms aufgelöst, während bei Annahme der Formel II für Corydalin bzw. IV für Dehydrocorydalin die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome gleichzeitig entstehen müßten. Nach meiner früheren Auffassung konnte die Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen nur in cis-Stellung stattfinden. Daß sie aber auch in Trans-Stellung erfolgen kann, beweist das Verhalten der Dimethylfumar- und -maleinsäure[1]) und der Phenylpropiolsäure[2]) bei der Reduktion.

Ich habe jedoch den Formeln I und III noch aus einem anderen Grunde den Vorzug gegeben. Das der Formel III durchaus entsprechende α-Methylberberin reagiert nach Versuchen mit Herrn Steinbrecher[3]) nicht mit Grignard's Reagens, ebensowenig das Dehydrocorydalin, während Berberin, wie M. Freund gezeigt hat, leicht α-Alkyldihydroberberine liefert. Dieses Verhalten ließ kaum eine andere Deutung zu, als daß das α-ständige Alkyl die Grignardierung aus sterischen Gründen verhindere.

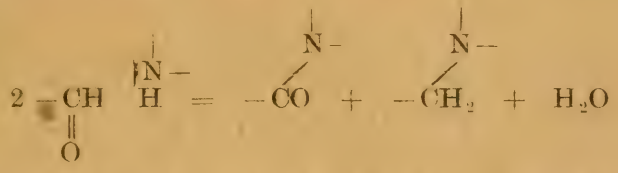
Später wurde ich wieder schwankend, als ich bei der Oxydation des Corydalins mit Mercuriacetat in Oxydationsverlauf und spezifischem Drehungsvermögen keine parallel verlaufenden Kurven erhielt, wie es hätte sein müssen, wenn dem Corydalin die Formel I zukommt, während bei Annahme der Formel II ein paralleler Verlauf nicht zu erwarten war. Ich habe mich jedoch mit der Annahme beruhigt, daß die Unstimmigkeit auf die intermediäre Bildung von Mercuriverbindungen zurückzuführen sei[4]), die natürlich ein anderes spezifisches Drehungsvermögen haben werden als Corydalin selbst.

In neuester Zeit hat jedoch Ernst Späth[5]) den sicheren Nachweis erbracht, daß die angenommene Formel I nicht dem Corydalin zukommen kann. Aus Palmatin dargestelltes Alkaloid, dem unbedingt die Formel I entspricht, besitzt andere Eigenschaften als r-Corydalin bzw. r-Mesocorydalin. Eine andere Stellung der Methoxylgruppen anzunehmen, kann ich mich aus phylogenetischen

[1]) Fittig, A. **304**, 178 (1898).
[2]) Paal, Ber. **42**, 3930 (1909).
[3]) Arch. **248**, 684 (1910).
[4]) Arch. **253**, 274 (1915), **254**, 295 (1916).
[5]) B., **54**, 3074 (1921).

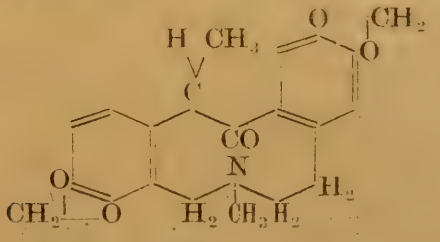
Rücksichten nicht entschließen. Es blieb daher nur noch die Formel II übrig, und es galt zu untersuchen, was eigentlich gegen diese Formel spräche. Als wirklich stichhaltiger Gegengrund kommt eigentlich nur das Verhalten des Grignard'schen Reagenses gegenüber Dehydrocorydalin in Frage. Bei Annahme der Formel II besteht kein Grund, weswegen nicht ein α-Alkyl-Dihydrodehydrocorydalin entstehen soll, während zahlreiche mit Herrn Dr. Steinbrecher ausgeführte Versuche immer nur äußerst geringe, zu Analysen nicht ausreichende Mengen von tertiären Basen geliefert hatten, die recht gut einfache Reduktionsprodukte gewesen sein konnten. Einen anderen Gegengrund, dessen Existenz sich fest in mein Bewußtsein eingegraben hatte, habe ich zu meinem Befremden weder in meinen Notizen, noch in meinen Veröffentlichungen als sicher feststehend finden können.

Berberin vermag in Aldehydform als Berberinal (isomer mit der Carbinolform Berberinol) aufzutreten und unterliegt als solches der Cannizzaro'schen Reaktion. Beim Erhitzen mit Natronlauge geht es durch Autooxydation und Autoreduktion in Oxyberberin und Dihydroberberin über[1]).



Dehydrocorydalin konnte bei Annahme der Formel III nur als Keton auftreten und durfte die Cannizzaro'sche Reaktion nicht geben. Ich muß es dahingestellt lassen, ob der Versuch unterblieben ist oder vielleicht mit dem Jodid in kleinem Maßstabe durchgeführt wurde und erfolglos verlaufen ist. Ich habe jetzt mit Herrn Dr. v. Bruchhausen bei Wiederholung des Versuches am Acetat und Chlorid mühelos mit einer Ausbeute von 40—50% der Theorie Oxydehydrocorydalin, das analysiert wurde, und eine gelbgefärbte tertiäre Base, die wohl nur Dihydrodehydrocorydalin sein kann, erhalten. Damit ist bewiesen, daß die Methylgruppe nicht α-ständig sein kann und dem Corydalin die Formel II zukommen muß.

Der Befund hatte nicht mehr allzuviel Ueberraschendes für uns. Für das Corycavin haben wir vor einigen Monaten eine Konstitution ermittelt, die durch die Formel V wiederzugeben ist (noch



V.

[1]) Arch. 243, 34 (1905).

nicht veröffentlicht). Wir hatten gegen die Formulierung zwar mit Rücksicht auf die als sicher angenommene Corydalinformel Bedenken, konnten aber die Ergebnisse nicht anders auswerten. Die Berechtigung der Bedenken hat sich jetzt herausgestellt, nur daß sie für das Corydalin und nicht für das Corycavin Geltung hatten.

Versuchsteil.

Darstellung von Dehydrocorydalinacetat.

3 g Corydalin wurden in 5 ccm Eisessig gelöst, mit 75 ccm Wasser versetzt und 75 ccm einer 20%igen Mercuriacetatlöung, die 2% freie Essigsäure enthielt, hinzugegeben. Nach drei Minuten begann die Abscheidung von Mercuroacetat, die durch Erwärmen auf 50° unterstützt wurde. Nach 24 Stunden war die Abscheidung beendet. Es hatten sich 8,1 Mercuroacetat abgeschieden, während die Theorie für 4 H-Atome 8,4 verlangt. Durch Schütteln mit metallischem Quecksilber wurde die Hauptmenge des überschüssigen Mercuriacetates entfernt, der Rest durch Erhitzen mit Ameisensäure. Beim Erkalten krystallisierte Dehydrocorydalinacetat in braunroten Nadeln aus.

Einwirkung von Natronlauge auf Dehydrocorydalinacetat.

Die Gesamtmenge des Dehydrocorydalinacetates wurde in 15 ccm Wasser gelöst und mit dem gleichen Raumteile Natronlauge von 30% versetzt. Es schied sich ein bräunlicher feinkörniger Niederschlag ab. Auf dem Wasserbade erwärmt, ballte er sich bald zu einem braunen Kuchen zusammen, der auf der klaren farblosen Lauge schwamm. Nach einstündigem Erhitzen wurde die Lauge abgegossen, der Kuchen mit etwas Wasser abgespült und mit einigen Kubikzentimetern Wasser im Mörser zu einem feinen Brei zerrieben. Das Ungelöste wurde scharf abgesogen, mit etwas Wasser ausgewaschen und mit 5 ccm 10%iger Salzsäure übergossen. Der größte Teil ging in Lösung, und es hinterblieb ein gelblichweißer, feinpulveriger Rückstand, der von der dunkelrotbraunen Lösung durch Absaugen getrennt wurde. Er wurde mit Wasser gewaschen, bis es farblos ablief und nach scharfem Absaugen aus 96%igem Alkohol umkrystallisiert. Aus der rotbraun gefärbten alkoholischen Lösung schieden sich goldgelbe, vierseitige Täfelchen ab, die bei 226° sinterten und bei 228° schmolzen.

Aus Eisessig umkrystallisiert, bildeten sich ebenfalls vierseitige Täfelchen, die schwach gelb, in einem Falle fast weiß waren und scharf bei 228—228,5° schmolzen.

Der Körper gab, in alkoholischer Lösung mit Silbernitrat und Salpetersäure erwärmt, keine Chlorreaktion. Die Beilsteinsche Halogenprobe war gleichfalls negativ.

Beim Trocknen bei 100° verlor der Körper kaum an Gewicht: 0,3723 verloren 0,0006.

Eine Analyse ergab:
0,08996 g gaben 0,2280 g CO_2 und 0,0474 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{22}H_{23}NO_5$:
C = 69,1	69,26
H = 5,9	6,05

Die Substanz ist unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren, schwerlöslich in Alkohol; leichter löst sie sich in Eisessig.

Das braunrote Filtrat vom Oxydehydrocorydalin gab auf Zusatz von Ammoniak eine starke schokoladenbraune Fällung, während das Ausgangsmaterial beim Versetzen mit Ammoniak klar blieb, sodaß sich auch hier analog der Einwirkung von Natronlauge auf Berberin ein Dihydrodehydrocorydalin gebildet haben dürfte.

Die Einwirkung von Natronlauge auf Dehydrocorydalinchlorid verlief in gleicher Weise wie beim Acetat.

Die Ausbeute an Oxydehydrocorydalin beträgt ungefähr 20%, das sind 40% der Theorie.

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institute der Technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Die Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide.

Von Paul Herzig.

Die quantitative Bestimmung der Alkaloide ist für pharmazeutische, aber auch toxikologische Arbeiten von größter Bedeutung geworden, namentlich seitdem die Prüfung und Wertbestimmung stark wirkender Drogen und aus diesen hergestellter galenischer Zubereitungen durch Ermittelung des Alkaloidgehaltes von den Arzneibüchern gefordert wird. In früheren Jahren war man nur bestrebt, durch genaue Beschreibung der Droge, wie auch der als Verwechselung beobachteten und zur Verfälschung dienenden Pflanzenteile die Güte der Drogen sicher zu stellen und genaue Vorschriften zur Darstellung der aus diesen zu bereitenden sogenannten galenischen Präparate zu geben. Dadurch konnte naturgemäß eine gleichmäßige Beschaffenheit und damit auch eine gleichmäßige Wirkung der Drogen und der aus diesen bereiteten Präparate nicht garantiert werden, da die Beschaffenheit der Drogen und der Gehalt derselben an wirksamen Bestandteilen oft in erheblichem Grade von bestimmten, das Wachstum beherrschenden Verhältnissen abhängig sind. Dazu kommt noch, daß es immer mehr Gebrauch wird, Drogen in zerkleinerter oder gepulverter Form, also in einem Zustande zu beziehen, welcher die Beurteilung der Güte der Drogen erschwert oder gar unmöglich macht, und daß die galenischen Zubereitungen mehr und mehr Handelsartikel geworden sind und man von diesen

auf die Beschaffenheit der zu ihrer Darstellung benutzten Drogen keinen sicheren Schluß ziehen kann. Die Mehrzahl der zur Wertbestimmung von Drogen und aus diesen hergestellten Zubereitungen ausgeführten Arbeiten beschäftigten sich seither mit der Bestimmung des Wirkungswertes von stark wirkenden Drogen und Präparaten, wobei als wirksame Bestandteile das oder die Alkaloide der betreffenden Drogen angenommen wurden. Ohne sich zu verhehlen, daß an der Wirkung der Drogen auch andere Bestandteile derselben beteiligt sind, nahm man an, daß der Alkaloidgehalt doch den Indikator für den Wert dieser Arzneimittel abgeben kann und begnügt sich mit der Bestimmung desselben.

Die in der Literatur sich findenden Methoden zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide sind außerordentlich zahlreich, finden sich aber so zerstreut vor, daß es nicht leicht ist, ein kritisches Urteil über den Wert der einzelnen Methoden zu gewinnen. Aufgabe der nachstehenden Arbeit war es, die zahlreichen Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide zu ordnen und einer experimentellen kritischen Besprechung zu unterziehen[1]). Nach den seither in Vorschlag gebrachten Verfahren erfolgt die quantitative Bestimmung der Alkaloide auf gewichtsanalytischem, maßanalytischem und kolorimetrischem Wege sowie durch Refraktometrie und Polarisation. In dieser Reihenfolge sind meine Untersuchungen in dem Nachstehenden zur Darstellung gebracht.

A. Die Bestimmung der Alkaloide auf gewichtsanalytischem Wege.

1. Durch direkte Wägung.

Für gewöhnlich werden die Alkaloide dadurch bestimmt, daß man die in einer Droge oder den daraus hergestellten Präparaten befindlichen Alkaloide durch irgendein hierfür geeignetes Lösungsmittel herauszieht, nachdem dieselben durch eine stärkere Base freigemacht sind, und die so erhaltenen Auszüge einem mehr oder minder erfolgreichen Reinigungsprozeß unterwirft. Die gereinigten Alkaloide können nun bald gewichtsanalytisch, bald maßanalytisch der Menge nach festgestellt werden. Der Vorzug der gewichtsanalytischen Bestimmung, bei der die Alkaloide als solche gewogen werden, besteht darin, daß man nach dem Reinigen und Isolieren der Alkaloide — was bei allen Methoden erforderlich ist — dieselben durch einfaches Verdampfen des Lösungsmittels in einem gewogenen Gefäß durch die erfolgte Gewichtszunahme bestimmen kann. Dazu kommt, daß dies Verfahren für den praktischen Gebrauch den großen Vorteil hat, individueller Anschauung über die Beendigung der Reaktion nicht unterworfen zu sein. Auch ist man hierbei nicht behindert durch Rücksichtnahme auf Faktoren, die beispielsweise bei der maßanalytischen Methode ins Gewicht fallen, als da sind: Alkalinität des Glases, Alkalinität des Wassers, die Auswahl eines geeigneten Indikators usw., die das Endergebnis in

[1]) Die Methoden der Extraktion von Alkaloiden aus Drogen und deren Zubereitungen werden zur Zeit von anderer Seite im Pharmazeutischen Institute bearbeitet. H. B.

der einen oder anderen Weise ungünstig beeinflussen. Ferner braucht man auf die flüchtigen Basen nichtalkaloidischer Natur nicht weiter zu achten, da dieselben beim Verdampfen des Lösungsmittels sich eben verflüchtigen. Schließlich ist man auch vollkommen unabhängig von der Formel bzw. dem Molekulargewicht der Alkaloide, das für einzelne derselben noch nicht genügend feststeht und darum eine genaue maßanalytische Bestimmung in Frage stellen kann. Aehnlich liegt der Fall, wenn mehrere Alkaloide mit verschiedenem Molekulargewicht (wie z. B. bei Strychnos-, Aconitum- und Chinaalkaloiden) zur Bestimmung gelangen; hier gibt die gewichtsanalytische Methode den Gesamtgehalt an Alkaloiden stets direkt an, während man bei der maßanalytischen Bestimmung sich mit einem vereinbarten Durchschnitts- oder mittleren Molekulargewicht der verschiedenen Alkaloide behelfen muß. Die gewichtsanalytische Bestimmung kann zuweilen aber auch andererseits direkt erforderlich sein, wenn Alkaloide vorliegen, z. B. Hydrastin, die so schwach basisch sind, daß sie sich einer maßanalytischen Bestimmung entziehen.

Liegen also hier eine ganze Anzahl Gründe vor, die eigentlich das gewichtsanalytische Verfahren von selbst empfehlen sollten, so hat dasselbe doch auch wiederum seine Nachteile, die die angeführten Vorzüge vielfach überwiegen, so daß man mehr und mehr dazu übergegangen ist, die Alkaloide maßanalytisch zu bestimmen, wozu nicht zum wenigsten die stete Verbesserung der maßanalytischen Methoden beigetragen hat. Gleichwohl hat die maßanalytische Methode die gewichtsanalytische nicht zu verdrängen vermocht; vergleiche dazu das Deutsche Arzneibuch V, Abschnitte: Rhizoma Hydrastis und Extractum Hydrastis fluidum. Daß man flüchtige Alkaloide, beispielsweise Coniin und Nicotin, als solche nicht gewichtsanalytisch bestimmen kann, leuchtet von selbst ein. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß manche Alkaloide dazu neigen, sich beim Eindampfen ihrer Lösung zu zersetzen, und daß diese Zersetzung schon bei der gelinden Wärme des Wasserbades vor sich gehen kann, daß aber andererseits ein Eindampfen bei niederer Temperatur und im Vakuum ohne weiteres nicht überall möglich ist. Der größte Uebelstand der direkten Wägung der Alkaloide ist aber der, daß man bei der Isolierung und Reinigung der Alkaloide dieselben kaum soweit von den sie begleitenden Stoffen trennen kann, daß dieselben vollkommen rein zur Wägung gelangen, andererseits sind Verluste durch ein zu weit getriebenes Reinigungsverfahren nicht zu umgehen. Daß die Alkaloide nicht rein vorliegen, erkennt man daran, daß dieselben meist nach dem Verdampfen des Lösungsmittels noch mehr oder weniger gefärbt sind, daß sie sich auch in verdünnten Säuren nicht klar lösen und vielfach nicht ohne Rückstand löslich sind. Man findet infolgedessen die Werte stets zu hoch. Diese Fehlerquelle fällt bei der maßanalytischen Bestimmung von selbst weg, da hier nur die Alkaloide titriert und damit bestimmt werden. Am vorteilhaftesten ist es darum, wie O. Linde [1]) hervorhebt, beide Methoden miteinander zu verbinden, also zuerst die

[1]) Arch. d. Pharm. 1899, S. 406.

Alkaloide gewichtsanalytisch zu bestimmen und sofort anschließend daran, die Alkaloide in einer gemessenen Menge Normalsäure zu lösen und durch Rücktitrieren des Ueberschusses daran die Menge der vorhandenen Alkaloide festzustellen. Die zweite Bestimmung wird dann normalerweise ein etwas niedrigeres Resultat ergeben als die erste, das zweite Resultat ist aber als das richtige anzusehen. Man hat damit gleichzeitig auch eine Kontrolle der ersten Bestimmung.

2. Bestimmung der Alkaloide durch Wägen schwerlöslicher Salze oder Doppelsalze.

Als Fällungsmittel kommen hierfür eine Anzahl Reagentien (Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalium, Kaliumwismutjodid, Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Kieselwolframsäure, Pikrolonsäure usw.) in Betracht, die mit Alkaloiden Niederschläge geben. Diese Körper haben den unbestreitbaren Vorzug, daß sie selbst noch in stark verdünnten Lösungen deutliche Fällungen geben, so daß man damit auch sehr geringe Mengen von Alkaloid niederschlagen kann. Es kommt hinzu, daß diese Reagentien ein fast durchweg hohes Molekulargewicht besitzen und dadurch eine gewichtsanalytische Bestimmung auch nur kleiner Mengen Alkaloid ermöglichen bzw. erleichtern. Ferner sind die gebildeten kompliziert zusammengesetzten Niederschläge in den meisten Fällen ungleich schwerer löslich in den verschiedenen Lösungsmitteln als Niederschläge einfacherer Natur, so daß die Gefahr von Verlusten, z. B. beim Auswaschen, herabgesetzt ist und sich auch von diesem Gesichtspunkt aus eine solche Alkaloidbestimmung empfehlen müßte. Der Einführung derartiger Methoden stehen aber doch gewichtige Bedenken gegenüber. Wie ein Blick auf die genannten Reagentien zeigt, sind dieselben fast durchweg zusammengesetzterer Natur (komplexe Salze, komplexe Säuren usw.), deren Zusammensetzung je nach der Herstellungsweise Schwankungen unterworfen ist, ja, deren genaue Konstitution zum Teil noch nicht genügend geklärt ist. Dadurch können auch die Niederschläge, die durch sie hervorgerufen werden, verschiedenartig sein. Aber abgesehen davon fallen die Niederschläge auch je nach den Versuchsbedingungen erfahrungsgemäß verschieden aus, auch werden damit nicht bloß Alkaloide, sondern auch andere die Alkaloide begleitende Stoffe organischer Natur mit ausgeschieden. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn eine Reihe Arbeiten, die Alkaloide auf diesem Wege zu bestimmen, befriedigende Ergebnisse nicht gezeitigt, ja vielmehr den Beweis erbracht haben, daß eine Anzahl der genannten und für qualitative Zwecke außerordentlich brauchbaren Reagentien für quantitative Bestimmungen ungeeignet sind und eigentlich nur die letztgenannten, Pikrinsäure, Silikowolframsäure und Phosphorwolframsäure mit mehr oder weniger großer Genauigkeit und entsprechendem Erfolge zur Anwendung gekommen sind. Brauchbare Resultate haben Matthes und Rammstedt[1]) erzielt mit dem von Knorr hergestellten Dinitrophenyl-

[1]) Arch. d. Pharm. 245 (1907), S. 112.

methylpyrazolon, das sie zur gewichtsanalytischen Bestimmung der Alkaloide benutzten und dem wegen seiner der Pikrinsäure ähnlichen Eigenschaften der Name Pikrolonsäure gegeben wurde (vgl. S. 258).

a) Bestimmung der Alkaloide mit Kieselwolframsäure bzw. Phosphorwolframsäure.

In Mercks Index ist als sogenanntes Goddefroy's Reagens II auf Alkaloide Acidum silicowolframicum angegeben mit der Formel $4\,H_2O.SiO_2.12\,WO_3 + 22\,H_2O$. R. Goddefroy[1]) greift auf C. Marignac[2]) zurück und führt nach diesem als die wichtigste der Siliciumwolframverbindungen die Silicoduodecimwolframsäure an, die in zwei Hydraten darstellbar ist, deren Formeln lauten:

$SiW_{12}O_{42}H_8.29\,H_2O$ und

$SiW_{12}O_{42}H_8.22\,H_2O$, welch letztere sich mit der Merck'schen, allerdings in einem anderen Verzeichnis derselben Fabrik mit einem Fragezeichen versehenen deckt. H. Copaux[3]) führt unter anderen zwei Silicowolframsäuren an von den Formeln

$SiO_2.12\,WO_3.2\,H_2O + 31$ aq. und

$SiO_2.12\,WO_3.2\,H_2O + 22$ aq.

Stavenhagen[4]) führt eine Kieselwolframsäure bzw. deren Natriumsalz an mit der Formel $Na_8W_{12}SiO_{42} + 7\,H_2O$. Remsen-Seubert[5]) zählen in ihrem Lehrbuch unter den Wolframkieselsäuren eine Verbindung der Dodekawolframsäure mit einem Molekül Siliciumdioxyd auf als $4\,H_2O.12\,WO_3.SiO_2$. Es ist allen diesen Formeln gemeinsam der gleiche Gehalt an $SiO_2.12\,WO_3$, dagegen ist verschieden der Gehalt an H_2O, doch ist, was gleich vorweggenommen sei, bei einer Bestimmung der Alkaloide durch Wägen des Glührückstandes des Silicowolframatniederschlages auch gleichgültig, wieviel Konstitutions- bzw. Hydratwasser die Formel zeigt, da dieses ja dann sowieso verschwindet. Anders ist die Sache dagegen, wenn die betreffenden Niederschläge als solche getrocknet und, ohne zu glühen, gewogen werden, wie einzelne Autoren vorgeschlagen haben. Es ist dann sehr wohl in Betracht zu ziehen, wieviel Wasser die Formel des Fällungsmittels bzw. des damit erzeugten Niederschlages enthält. Diesen Erwägungen hat Harald R. Jensen[6]) Rechnung getragen, indem er in seiner Arbeit über die Alkaloidsilicowolframate angibt, daß die zu verwendende Siliciumzwölffachwolframsäure genau nach Drechsel[7]) herzustellen ist. Das Prinzip der quantitativen Bestimmung der Alkaloide mit Silicowolframsäure beruht nun darauf, daß dieses Reagens mit Alkaloiden, selbst mit sehr geringen Mengen, deutliche

[1]) Berl. Berichte 1876, S. 1363.
[2]) Annalen für Chemie u. Pharmazie 4, III., 5.
[3]) Bull. soc. Chim. de France (4) 3. 101—9. 5. 2: Die Darstellung der Silicowolframsäuren.
[4]) Lehrbuch der anorganischen Chemie 1906, S. 428.
[5]) Anorganische Chemie 1914, S. 419.
[6]) Pharmaceutical Journal (4) 36. 658—60. 1015.
[7]) Berl. Berichte. 20, 1452.

Niederschläge erzeugt, die in Wasser und verdünnten Säuren so gut wie unlöslich sind. Die in neutraler oder besser schwach saurer Lösung erzeugten Niederschläge werden 11—48 Stunden absitzen gelassen, filtriert, ausgewaschen und getrocknet. Hierauf können dieselben dann direkt gewogen werden oder sie können auch noch geglüht werden, worauf der Glührückstand zur Wägung kommt. Aus den erhaltenen Gewichten lassen sich dann die Alkaloide der Menge nach berechnen. Auf die außerordentlich hohe qualitative Empfindlichkeit der Reaktion wies R. Goddefroy[1]) hin, wobei noch erwähnt sei, daß schon früher Scheibler eine andere komplexe Säure der Wolframsäure, die nach ihm als Scheibler's Reagens bezeichnete Phosphorwolframsäure, in gleichem Sinne empfohlen hatte. Eigentümlicherweise scheint die Möglichkeit der Anwendung dieser Reaktion auf die quantitative Bestimmung der Alkaloide fast ausschließlich von nichtdeutschen Chemikern weiter verfolgt worden zu sein. So hat G. Bertrand[2]) in einer Arbeit die Alkaloidniederschläge näher untersucht, wobei er die Alkaloide mit einer 5%igen Lösung der Silicowolframsäure ($12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O$) fällte. Die erhaltenen, bald flockigen, bald pulverigen oder krystallinischen, weißen, gelben oder lachsfarbenen Niederschläge waren schwerlöslich und enthielten nach dem Trocknen bei 30° eine je nach der Art des Alkaloids veränderliche Menge Krystallwasser, das teilweise bei 125° weiter abgegeben wurde. Diesen Alkaloidsilicowolframaten erteilte er die allgemeine Formel $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O.4$ Alkaloid $+ n\,H_2O$, so z. B. dem Morphinsilicowolframat $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O.4\,C_{17}H_{19}NO_3 + 9\,H_2O$, dem Strychninsilicowolframat $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O.4\,C_{21}H_{22}N_2O_2 + 8\,H_2O$. Beide Salze halten beim Erhitzen auf 120° noch 2 bzw. 1 Molekül Wasser zurück. Werden die Alkaloide heiß gefällt, so fallen sie von vornherein wasserärmer aus. Coffein und Theobromin fallen vollkommen nur aus saurer Lösung aus (3—4% Salzsäure) und dann als saure Salze, Coffein z. B. als $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O.3\,C_8H_{10}N_4O_2 + 6\,H_2O$. Ecalle[3]) hat das Bertrand'sche Verfahren zur Bestimmung des Aconitins angewandt, indem er die durch Kieselwolframsäure erzeugten Niederschläge sammelte, auswusch, trocknete und veraschte. Doch erhielt er unter Zugrundelegung der Formel $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O + 4$ Alkaloid $+ n\,H_2O$ keine befriedigenden Resultate: er hält die Formel $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O + 3\frac{1}{2}$ Alkaloid für die richtige. Später haben Bertrand und Javillier[4]) das Verfahren zur Bestimmung des Nicotins angewandt, das Nicotinsilicowolframat $12\,WO_3.SiO_2.2\,H_2O.2\,C_{10}H_{14}N_2$ jedoch dann durch Alkali oder Magnesiumoxyd zersetzt und nach erfolgter Destillation des Nicotins das letztere maßnalytisch bestimmt. Erst in zweiter Linie geben sie dann an, daß man auch durch Bestimmen des Glührückstandes und Multiplikation desselben mit 0.1139 den Nicotingehalt fest-

[1]) Berl. Ber. 1876, S. 1792.

[2]) Die Silicowolframsäure als Reagens für Alkaloide. Compt. rend. de l'Acad. de Sciences 128. 742—45. (20. 3.)

[3]) Bulletin de la société chimique 3, XXI, 434.

[4]) Bl. (4) 5. 241—48. Bulletin d. sciences pharmacolog. 16. 7. bis 14. Jan.

stellen kann. Javillier[1]) hat dann weiter auch Conicin, Spartein, und Atropin bestimmt, indem er die Alkaloide mit einer 10%igen Lösung von Silicowolframsäure oder deren Kaliumsalz in neutraler oder besser saurer Lösung fällte. Während beim Spartein die Resultate günstig ausfielen, eignet sich Conicin für diese Bestimmung nicht, da sein Niederschlag mit dem Reagens nicht unbeträchtlich löslich ist. Auch bei Atropin versagt die Methode, da schon bei einem geringen Ueberschuß von Reagens der Niederschlag zu viel SiO_2 und WO_3 enthält. Robert M. Chapin[2]) hat das Verfahren für Nicotin nachgeprüft und brauchbar gefunden, schlägt jedoch noch weiter vor, zur Erzielung größerer Genauigkeit den Niederschlag im gewogenen Gooch-Tiegel bei 125° zu trocknen und als wasserfreies Nicotinsilicowolframat $12\,WO_3 . SiO_2 . 2\,H_2O . 2\,C_{10}H_{14}N_2$ zu wägen. R. Spalino[3]) tritt diesem Vorschlage entgegen, da er selbst nach 34stündigem Trocknen keine Gewichtskonstanz erzielte, andererseits bei höherer Temperatur Nicotinverluste durch Entweichen nicht vermeiden konnte; dagegen findet er die Glühmethode brauchbar. Toth[4]) wieder bezeichnet die Methode bei seinen vergleichenden Nicotinbestimmungen als zu teuer und anderen Methoden gegenüber als zu umständlich. Ferenez und David[5]) fällen die Alkaloide gleichfalls mit Silicowolframsäure, bestimmen aber letzten Endes die daraus isolierten Alkaloide maßanalytisch. Auf eine Arbeit von A. Azadian[6]), der die Strychnosalkaloide mit Kieselwolframsäure nach dem Glühverfahren bestimmte, sei hier nur hingewiesen. Harald R. Jensen[7]) hat eine Reihe Alkaloidsilicowolframate neu hergestellt und analysiert und folgende Formeln hierfür gefunden:

Colchicin, krist., F. 100—105°
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 5\,C_{22}H_{25}N_2O_6$.

Colchicin, amorph, F. 135—140°
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 6\,C_{17}H_{23}NO_6$.

Chinin
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 2\,C_{20}H_{24}N_2O_2 + H_2O$.

Aconin
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 4\,C_{25}H_{41}O_9N$ oder
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 5\,C_{25}H_{41}O_9N$.

Benzakonin
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 3\frac{1}{2}\,C_{32}H_{45}O_{10}N$ oder
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 4\,C_{32}H_{45}O_{10}N$.

Pilocarpin
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 4\,C_{11}H_{16}N_2O_2$.

Pilocarpidin
$SiO_2 . 12\,WO_3 . 2\,H_2O . 4\,C_{10}H_{14}N_2O_2$.

[1]) Bull. de sciences pharmacol. 17, 315–20. Inst. Pasteur Lab. von G. Bertrand.

[2]) U. S. Departement f. agriculture, Bureau of animal Industry, Bulletin 133, 1./4. durch Chem. Zentralbl. 1911, II, 799.

[3]) Gazz. chim. ital. 1913, 43, II. 482.

[4]) Chem.-Ztg. 1912, S. 937.

[5]) Pharm. Post 47, 559—63. 25./7.

[6]) Schweiz. Wochenschrift f. Chemie u. Pharmazie 1913, 764.

[7]) Pharmazeutical Journal (4) 36, 658—60. 10./5.

Er kommt zu dem Ergebnis, daß man die Alkaloide sowohl durch Glühen des Niederschlages als auch durch Wägen desselben nach dem Trocknen bei 120° bestimmen kann, vorausgesetzt allerdings, daß man die Konstitution der Niederschläge kennt. Eine neuerdings von Heiduschka und Wolf[1]) ausgeführte Arbeit bestätigt größtenteils die von den genannten Autoren angegebenen Tatsachen. Auch sie stellten fest, daß die Kieselwolframsäure sich im allgemeinen wie eine vierbasische Säure verhält, sich mit einer ganzen Reihe von Alkaloiden jedoch auch in anderen Verhältnissen verbindet. Spartein, Nicotin, Cinchonin und Chinin verhalten sich der Silicowolframsäure gegenüber wie zweisäurige Basen. Die Alkaloidniederschläge fallen gern in kolloidaler Form aus und werden daher besser in saurer Lösung gefällt — Zusatz von 1—3% Salzsäure — ein Ueberschuß von Silicowolframsäure ändert die Zusammensetzung des Niederschlages. Erwärmen erleichtert zuweilen das Arbeiten. Als neue Ergebnisse fanden sie, daß die Fällungsprodukte von Strychnin, Brucin, Veratrin und Aconitin, die sonst einen zu hohen Gehalt an Kieselwolframsäure aufweisen, annähernd die allgemeine Formel $SiO_2.12\,WO_3.2\,H_2O.4$ Alkaloid besitzen, wenn Lösungen von Elektrolyten (Salzsäure, Natriumchlorid) geringer Konzentration zugesetzt werden. Unter eine gewisse Mindestkonzentration durfte jedoch nicht herabgegangen werden, da sonst die Niederschläge kolloidal ausfielen und sich nicht filtrieren ließen. Die genaue Formel ergab sich jedoch, wenn die genannten Alkaloide in verdünnter alkoholischer Lösung gefällt und die Niederschläge vermittels eines de Haen'schen Membranfilters filtriert wurden. Wurde Morphin in wässeriger Lösung gefällt bei Gegenwart von Kochsalz, so verbrauchte dasselbe gerade doppelt soviel Kieselwolframsäure als bei Anwesenheit von Salzsäure. Colchicin wurde aus rein wässeriger oder verdünnter alkoholischer Lösung nicht gefällt, auch bei Gegenwart von Salzsäure war es nicht möglich, einen Niederschlag von der von Jensen angegebenen Zusammensetzung zu erhalten, im Gegenteil erhielten sie stets Niederschläge, in denen ein Molekül Kieselwolframsäure nicht, wie Jensen angibt, mit 5, sondern mit weniger Molekülen Alkaloid verbunden war, so beispielsweise, bei Gegenwart von 3—4% Salzsäure, mit 3 Molekülen. Dasselbe war bei Strychnin, Brucin und Veratrin der Fall. Bei einer Reihe von Alkaloiden — Codein, Morphin, Thebain, Atropin, Cocain — ist die Konzentration der zum Auswaschen benutzten Salzsäure von Wichtigkeit. Verfasser fanden nämlich, daß je nach Verwendung einer stärkeren (als 1%igen) oder schwächeren Salzsäure im ersteren Falle Alkaloid, im letzteren Kieselwolframsäure ins Filtrat ging und zeigen dies an Hand des Strychninsilicowolframates. Erst beim Auswaschen mit stark verdünnter Säure „in geeigneter Weise" erzielten sie Niederschläge von annähernd der allgemeinen Formel. Auch das Strychninsilicowolframat von der Formel $SiO_2.12\,WO_3.2\,H_2O.4\,C_{21}H_{22}N_2O_2 + 8\,H_2O$, wie es Bertrand angegeben hatte, vermochten sie nicht herzustellen, die Zusammensetzung war, wenn auch nicht wesentlich, so doch

[1]) Schweiz. Apoth.-Zeitg. 1920, No. 17/18. Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens von Silico- und Phosphorwolframsäure gegen Alkaloide.

nachweisbar abweichend. Ebenso waren die Niederschläge mit Papaverin, Narcotin und Aconitin nicht auf eine befriedigende Formel zu bringen.

Noch weniger günstige Resultate ergaben sich bei der Heranziehung der Phosphorwolframsäure zur Bestimmung der Alkaloide. Sie zeigte im großen Ganzen dieselben Erscheinungen wie die obengenannte Kieselwolframsäure, nur daß sie sich im allgemeinen mit 3 Molekülen Alkaloid verbindet und durch Glühen dann als $HPO_3.12\,WO_3$ gewogen werden kann. Sie steht aber der Kieselwolframsäure noch insofern nach, als hier noch weniger als bei dieser sich wohldefinierte Alkaloidverbindungen herstellen lassen.

Wie also bereits Jensen festgestellt hatte und auch Heiduschka und Wolf bestätigten, läßt sich die Kieselwolframsäure – und sinnentsprechend auch die Phosphorwolframsäure — zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide nur heranziehen, wenn die Konstitution der Alkaloidniederschläge bekannt ist. Dies ist aber gerade der heikle Punkt des ganzen Verfahrens, es läßt sich eine allgemein gültige Formel hierfür nicht aufstellen. Wie die angeführten Beispiele zeigen, fällt die Kieselwolframsäure bald mit 2, bald mit 3, $3\frac{1}{2}$, 4, 5 oder 6 Molekülen Alkaloid aus. Daß die Zusammensetzung der Niederschläge auch abhängig ist von den Versuchsbedingungen, ist bereits mehrfach gestreift worden, obendrein auch noch von H. Ribaut[1]) an Hand zahlreicher Bestimmungen nachgewiesen worden. Befriedigende und unter sich vergleichbare Resultate werden nur unter genau festgestellten und streng innezuhaltenden Bedingungen erhalten, wie sie z. B. der französische Codex für die Aconitinbestimmung vorschrieb.

Dem gewichtsanalytischen Kieselwolframsäure- bzw. Phosphorwolframsäureverfahren ist daher nur geringer Erfolg beschieden gewesen. Sie sind für die Praxis nicht recht brauchbar und zu umständlich, was jedoch nicht ausschließt, daß man sich derselben bedienen kann, wenn die Bestimmung auf anderem Wege, z. B. bei Nicotin oder Aconitin, mit Mißlichkeiten verknüpft ist. In solchem Falle wird es oft Gefühlssache sein, für welches Verfahren man sich entscheidet.

b) Bestimmung der Alkaloide mit Pikrinsäure.

Nachdem bereits Kemp[2]) auf das Verhalten der organischen Basen zu Pikrinsäure hingewiesen hatte, ist es Herrmann Hager's[3]) Verdienst, die Pikrinsäure als Reagens zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden eingeführt zu haben. Er bestätigte, daß Alkaloide durch Pikrinsäure ausgefällt werden und glaubte, Pikrinsäure auch zur Trennung von Alkaloiden benutzen zu können. Doch stellte auch er schon fest, daß die Pikrinsäure nicht mit allen Alkaloiden Fällungen gab, sondern daß einige, wie

[1]) Jahresber. d. Pharmaz. 1910, 248.
[2]) Annalen der Chemie u. Pharmazie XL, 317.
[3]) Pharm. Zentralhalle 1869, 131 u. 145 bzw. 1881, 399.

z. B. Atropin, Coffein, Morphin u. a. nicht gefällt wurden. Er wandte das auf der Fällbarkeit der Alkaloide mit Pikrinsäure beruhende Verfahren zur Alkaloidbestimmung zuerst zur Bestimmung des Gesamtgehaltes an Alkaloiden in der Chinarinde an, hat es aber später auch zur Fällung anderer Alkaloide in Vorschlag gebracht[1]). Hager fällte in dem mit schwefelsäurehaltigem Wasser bereiteten Auszuge die Chinaalkaloide mit Pikrinsäure, bringt den Niederschlag zur Wägung und berechnet daraus den Alkaloidgehalt, da er die Niederschläge für konstant zusammengesetzt und rein hielt. Bei Kontrollbestimmungen mit Chinarinden bekannten Gehalts fand er allerdings etwas höhere Werte. Van der Burg[2]) wies jedoch nach, daß durch die Pikrinsäure auch andere Stoffe mit niedergeschlagen und als Alkaloide in Rechnung gesetzt würden. Medin[3]) beurteilt Hager's Verfahren an Hand seiner bei Nachprüfungen erhaltenen Resultate recht günstig, entkräftet aber den Einwand van der Burg's nicht, wenn er sagt, daß das von diesem beanstandete von Nichtalkaloiden herrührende Plus durch einen Verlust von Alkaloidpikrat beim Auswaschen des Niederschlages wieder ausgeglichen wird. Eine Bekräftigung des Einwandes gibt Hager[4]) eigentlich dann später selbst, als er die Pikrinsäure auch als Fällungsmittel für Albumin und Albuminoide in Vorschlag bringt. Hierbei sei auch auf das eine Pikrinsäurelösung darstellende Esbach'sche Reagens hingewiesen, das als Fällungsmittel für Eiweißstoffe allgemein gebraucht wird.

Weitere Bedeutung zur Abscheidung der Alkaloide behufs gewichtsanalytischer Zwecke hat darum das Hager'sche Pikrinsäureverfahren nicht erlangt, es wurde von anderen Verfahren überholt. Auch für qualitative Zwecke wurde vielfach anderen Säuren oder Reagentien an Stelle der Pikrinsäure der Vorzug gegeben; so empfiehlt z. B. Gadamer[5]) von einer ganzen Reihe einfacher Säuren, darunter auch die Pikrinsäure, schließlich doch als die geeignetste für analytische Zwecke die Gerbsäure. Aus der Erkenntnis der Unvollkommenheit der Pikrinsäure als Fällungsmittel heraus hat man verschiedentlich versucht, andere Nitrokörper zu finden, die in ungleich höherem Maße als die Pikrinsäure zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide geeignet wären. Derartige Arbeiten haben Rosenthaler und Görner[6]) sowie auch Matthes und Rammstedt[7]) unternommen. Während ersteren ein Erfolg nicht beschieden war, gelang es den letzteren beiden, einen dafür besser geeigneten Körper zu finden, das Knorr'sche Dinitrophenylmethylpyrazolon, das wegen seiner der Pikrinsäure ähnlichen Eigenschaften Pikrolonsäure genannt worden war.

---

[1]) Zeitschrift für analyt. Chemie (1869), 8, 447 u. (1882), 21 415 u. 590.
[2]) Zeitschrift für analyt. Chemie 9, 305.
[3]) Zeitschrift für analyt. Chemie 11, 447.
[4]) Zeitschrift für analyt. Chemie (1882), 21, 415 u. 590.
[5]) Lehrbuch der chemischen Toxikologie. Göttingen 1908 S. 482.
[6]) Zeitschrift für analyt. Chemie 49, 340.
[7]) Arch. d. Pharm. 245, 112 (1907) bzw. Zeitschr. f. anal. Chemie 1907, S. 565.

c) Bestimmung der Alkaloide mit Pikrolonsäure.

Ein ganz neuer Körper, das Dinitrophenylmethylpyrazolon, wurde als Fällungsmittel für viele Basen eingeführt von Knorr[1]), das er einerseits wegen seiner der Pikrinsäure ähnlichen Eigenschaften, andererseits wegen seiner Herleitung vom Pyrazolon als Pikrolonsäure bezeichnete. Nachdem dieser Körper von einer Reihe von Autoren zur Charakterisierung der verschiedensten Basen benutzt worden war, darunter auch von Matthes, hat letzterer[2]) im Verein mit Rammstedt die Pikrolonsäure auch zur Fällung und quantitativen Bestimmung von Alkaloiden benutzt. Die Niederschläge der Pikrolonsäure mit Alkaloiden fallen nach längerem Stehen gut krystallinisch aus und besitzen einen bestimmten Schmelz- oder besser gesagt Zersetzungspunkt; sie sind hier kurzweg als Pikrolonate bezeichnet. Matthes und Rammstedt benutzten die Pikrolonsäure unter anderem zur Bestimmung der Alkaloide in der Brechnuß und den daraus hergestellten pharmazeutischen Präparaten. Zu diesem Zwecke wiesen sie zuerst durch Versuche nach, daß Brucin und Strychnin zu gleichen Teilen gemischt und in Chloroformäther gelöst quantitativ durch Pikrolonsäurelösung gefällt wurden; die Konzentration der letzteren war etwa $^1/_{10}$ normal und die Lösung unter Verwendung von Alkohol hergestellt. Der Nachweis geschah in der Weise, daß je 0,5 g Brucin und Strychnin in 10 g Chloroform gelöst und die Lösung mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt wurde. Je 10 ccm dieser Lösung wurden nun verschiedentlich bald auf 25 ccm, bald auf 50 ccm mit Aether verdünnt, mit 5 ccm der alkoholischen $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäurelösung versetzt und 24 Stunden mit einem Uhrglas gut bedeckt an einem kühlen Orte stehen gelassen. Das ausgeschiedene Brucin-Strychninpikrolonat wurde dann in einem Gooch-Tiegel gesammelt, mit 2 ccm einer Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, $^1/_2$ Stunde lang bei 110° getrocknet und schließlich gewogen. Brucin und Strychnin wurden hierbei quantitativ wiedergefunden. Sie brachten nun, wie bereits erwähnt, das Verfahren zur praktischen Anwendung bei der Gehaltsbestimmung von Semen, Tinctura und Extractum Strychni. Die Bestimmungen gestalteten sich ganz einfach, z. B. wurde 1 g Extractum Strychni in 5 ccm absolutem Alkohol und 5 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, nach dem Abkühlen mit 50 g Aether und 20 g Chloroform durchgeschüttelt, wobei die Alkaloide durch Zugabe von 10 ccm Sodalösung (1 + 2) in Freiheit gesetzt wurden. Nach 10 Minuten langem Schütteln blieb dann das Gemisch etwa $^1/_2$ Stunde der Ruhe überlassen, alsdann wurden 50 g der Chloroformätherschicht abfiltriert, zur Hälfte eingedunstet und darin mit 5 ccm $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäure die Alkaloide gefällt und wie oben weiter verarbeitet. Zum völligen Aufbringen des Niederschlages auf den Gooch-Tiegel wurde das jedesmalige Filtrat vom Niederschlage benutzt. Genau so wie eben beschrieben, wurden auch in der nach Art des Deutschen Arzneibuchs erhaltenen chloroform-

[1]) Berichte der Deutsch. Chem. Gesellschaft 30, I, 917.
[2]) Arch. d. Pharm. 1907, S. 112 ff.

ätherischen Lösung der Alkaloide dieselben in Tinctura und Semen Strychni bestimmt, desgleichen auch der Alkaloidgehalt von Extractum Hydrastis fluidum, Tinctura Hydrastis und Rhizoma Hydrastis sowie von Folia Jaborandi. Als Vergleichsbestimmungen wurden die Verfahren des Deutschen Arzneibuches herangezogen bzw. das Verfahren von Fromme [1]). Im allgemeinen wurden die nach dem Pikrolonsäureverfahren ermittelten Werte etwas niedriger gefunden, als z. B. nach dem Verfahren des Arzneibuchs, welche Differenz die Verfasser auf Mängel des letzteren zurückführen, im großen Ganzen aber haben sie gezeigt, daß das Verfahren zur Wertbestimmung von narkotischen Drogen und daraus hergestellten Präparaten sich wohl eignet und verhältnismäßig schnell durchführbar ist. In einer weiteren Arbeit [2]) haben sie dann auch Stypticin, Codein und Morphin in Tabletten, wässerigen Lösungen sowie in Verreibungen mit Zucker vermittels Pikrolonsäure bestimmt. Lagen in der ersthin erwähnten Arbeit die Alkaloide als reine Basen in ätherischer bzw. chloroformätherischer Lösung vor, so benutzten sie hier zur Fällung mit Erfolg die wässerigen Lösungen der Alkaloidsalze, indem sie die zu bestimmende Tablette oder Verreibung in Wasser lösten, zu einem bestimmten Volumen auffüllten, und in einem aliquoten Teile mit $^1/_{10}$-N-Pikrolonsäurelösung wie üblich fällten. Dementsprechend wurden auch die ausgeschiedenen und abfiltrierten Pikrolonate nicht mit Alkoholäther, sondern mit wenig Wasser nachgewaschen und dann gleichfalls bei 110° getrocknet und gewogen. Die Anwesenheit des Zuckers bei den Verreibungen oder in den Tabletten wirkte nicht weiter störend ein und konnte außer acht gelassen werden. Die ermittelten Werte entsprachen nicht genau quantitativ den in Angriff genommenen Alkaloidmengen, da nur etwa 94—98% wiedergefunden wurden. Aus den Bestimmungen zogen aber die Verfasser den Schluß, daß die Pikrolonsäure geeignet ist, bei der Bestimmung von Alkaloiden hinreichend genaue Vergleichswerte zu liefern unter der Voraussetzung, daß die Lösungen nicht zu verdünnt sind — 10 ccm einer etwa 0,1—0,5%igen Alkaloidsalzlösung + 2 ccm $^1/_{10}$-N-Pikrolonsäurelösung —, und daß die Niederschläge nur mit wenig Wasser nachgewaschen werden. Ohne Zweifel nimmt die Methode in solchen Fällen wie in den vorliegenden weniger Zeit und Arbeit in Anspruch als die Extraktions- und Titrationsmethode und liefert Resultate, die zwar nicht ganz genau sind, aber doch für viele praktische Zwecke ausreichend sein dürften.

W. H. Warren und R. S. Weiß [3]) haben gleichfalls die Pikrolonate einer ganzen Reihe von Alkaloiden hergestellt und empfehlen dieselbe als vorzügliches Fällungsmittel. Aus den Pikrolonaten stellten sie die reinen Alkaloide dar, indem sie die Niederschläge mit verdünnter Schwefelsäure ansäuerten und durch Essigäther die Pikrolonsäure entfernten. Außerdem stellten sie die Krystallformen sowie die Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte

[1]) Caesar & Loretz, Halle a. S., Geschäftsbericht 1902, 54 u. 55.
[2]) Zeitschr. f. analyt. Chem. 1907, S. 565.
[3]) Journal of Biol. Chem. 3. 327—38, Sept. St. Louis, Missouri. Washington. Univ. Chem. Lab. Med. Abtlg.; durch Chem. Zentralblatt 1907, II, 1345.

verschiedener Alkaloidpikrolonate fest, quantitative Bestimmungen haben sie mit der Pikrolonsäure jedoch nicht ausgeführt. Später hat E. Richter[1]) die Pikrolonsäure zur Bestimmung von Berberin herangezogen und damit befriedigende Resultate erhalten, wobei er das Berberin aus rein ätherischer Lösung, also ohne Verwendung von Chloroform, fällte. Er entzog 2,5 g der Wurzel von Berberis vulgaris im Soxhlet'schen Apparat das Alkaloid mit Alkohol, verjagte letzteren darauf auf dem Wasserbade, gab den Rückstand mit 3 × 5 ccm Wasser in eine Flasche und fügte 10 ccm Natronlauge und 60 g Aether hinzu. Nach Zugabe von 1 g Traganth und viertelstündigem Schütteln wurden 24 g Aether = 1 g Droge, abgewogen, mit 5 ccm $^1/_{10}$-N-Pikrolonsäurelösung versetzt, der Niederschlag scharf abgesaugt, mit 5 ccm eines Alkoholäthergemisches (2 + 1) nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Auch R. Spallino[2]) hat bei seinen Arbeiten, das Nicotin quantitativ zu bestimmen, die Pikrolonsäure zu verwenden gesucht. Es war ihm jedoch nicht möglich, damit zum Ziele zu kommen, seine Versuche scheiterten an der zu großen Löslichkeit des Nicotinpikrolonates.

Um die Brauchbarkeit des Pikrolonsäureverfahrens zu erproben, wurde dasselbe bei einer Reihe von Drogen und daraus hergestellten Präparaten zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes verwandt, und zwar wurde zuerst bestimmt der Alkaloidgehalt von Semen Strychni, Extractum Strychni und Tinctura Strychni.

Semen Strychni pl v. I.

Zur Verwendung kam ein Muster, das schon eine ganze Reihe von Jahren in einem Apothekenstandgefäß gelagert hatte. 15 g lufttrockene Substanz wurden in einem Arzneiglas mit 50 g Aether und 50 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln mit 5 g Natronlauge und 5 g Wasser übergossen und während 20 Minuten kräftig geschüttelt. Alsdann wurden noch 50 g Aether hinzugefügt und das Ganze umgeschüttelt. Nach vollständiger Klärung wurde die Chloroformätherlösung durch ein doppeltes, gut bedecktes Faltenfilter filtriert und zweimal je 50 g der Lösung im Becherglas auf die Hälfte abgedunstet und je 5 ccm einer etwa alkoholischen $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäurelösung hinzugefügt. Wie die Erfahrung zeigte, haftet der Niederschlag des Brucin-Strychninpikrolonates reichlich fest am Becherglas, wenn man die Pikrolonsäure zu der noch warmen Lösung hinzufügt: die Lösung wurde daher bei den späteren Versuchen vor dem Zusatz der Pikrolonsäure erst abgekühlt. Nach dem Hinzufügen der Pikrolonsäure blieb die Lösung dann 24 Stunden lang mit einem Uhrglas bedeckt an einem kühlen Orte stehen, dann wurde das ausgeschiedene Pikrolonat mit Hilfe eines gummiüberzogenen Glasstabes auf einen Goochs Tiegel gebracht, wobei das Filtrat zum restlosen Aufbringen des Niederschlages auf den Tiegel benutzt wurde. Dann wurde mit 2 ccm einer Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, da-

[1]) Arch. d. Pharm. 1914, S. 192.

[2]) Gazz. chim. ital. 1913, 43. II. 482; durch Chem. Zentralbl. 1914, I. 432.

Pikrolonat 30 Minuten lang bei 110° getrocknet und gewogen. Bei der Berechnung wurde das mittlere Molekülargewicht des Brucin-Strychnins nach dem Deutschen Arzneibuch mit 364 und dementsprechend das Molekulargewicht des Brucin-Strychninpikrolonates mit 628 angesetzt. Aus beiden Zahlen ergibt sich dann als Faktor, mit dem das Brucin-Strychninpikrolonat zu multiplizieren ist, um zum reinen Brucin-Strychnin zu gelangen, die Zahl 0,5796.

Als Kontrollverfahren wurde das Fromme'sche Ammoniakverfahren (siehe Abschnitt: Alkalimetrische Methode) angewandt, da es beim Arzneibuchverfahren trotz mehrfacher Versuche nicht möglich war, beim Ausschütteln der alkalisierten Alkaloidlösung mit Chloroform eine Scheidung der auftretenden Emulsion in zwei glatte Schichten zu erreichen.

Es folgen hierunter die Ergebnisse der Untersuchungen:

Semen Strychni plv. I
nach dem Pikrolonsäureverfahren.

Brucin-Strychninpikrolonat aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,1866 g b) 0,1835 g,
entsprechend Brucin-Strychnin in 5 g Semen Strychni:
a) 0,1082 g b) 0,1064 g.
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,164% b) 2,128%

Semen Strychni plv. I
nach Fromme's Ammoniakverfahren.

Brucin-Strychnin aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,1130 g b) 0,1195 g,
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,26% b) 2,39%.

Auf dieselbe Weise wurde eine zweite Probe Semen Strychni plv. untersucht und hierbei nachfolgende Ergebnisse erhalten:

Semen Strychni plv. II
nach dem Pikrolonsäureverfahren.

Brucin-Strychninpikrolonat aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,2114 g b) 0,2161 g,
entsprechend Brucin-Strychnin in 5 g Semen Strychni:
a) 0,1226 g b) 0,1253 g,
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,452% b) 2,506%.

Semen Strychni plv. II
nach Fromme's Ammoniakverfahren.

Brucin-Strychnin aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,1296 g b) 0,1339 g,
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,592% b) 2,678%.

Vergleicht man die ermittelten Durchschnittswerte miteinander, so sieht man, daß nach dem Pikrolonsäureverfahren bei Semen Strychni plv. I etwa 7,7%, bei Semen Strychni plv. II

etwa 5,9% weniger Alkaloid gefunden wurden als nach dem Fromme'schen Ammoniakverfahren.

Zur weiteren Prüfung wurde nun auch die Strychnostinktur herangezogen. 50 g derselben wurden nach Zusatz von 1 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 4) in einem gewogenen Schälchen auf 10 g eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 g absolutem Alkohol in ein Arzneiglas gebracht, hierzu 20 g Chloroform gegeben und kräftig umgeschüttelt. Das Schälchen wurde nun noch weiter mit 2 ccm Natronlauge und 5 ccm Natriumkarbonatlösung nachgespült, auch diese Flüssigkeiten ins Arzneiglas gegeben und nunmehr 20 Minuten lang kräftig geschüttelt. Alsdann wurden 50 g Aether hinzugesetzt und nach eingetretener Klärung 50 g der Chloroformätherlösung durch ein gut bedecktes Filter in ein Becherglas abfiltriert. Die Lösung wurde nun zur Hälfte abgedunstet, abgekühlt und mit 5 ccm alkoholischer $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäurelösung versetzt. Das nach 24 stündigem Stehen an einem kühlen Ort ausgeschiedene Pikrolonat wurde im Gooch-Tiegel abgesaugt, mit 2 ccm Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, 30 Minuten lang bei 110° getrocknet und schließlich gewogen. Als Kontrollverfahren diente das Verfahren des Deutschen Arzneibuches V.

Nachstehend folgen die Ergebnisse:

Tinctura Strychni
nach dem Pikrolonsäureverfahren.

Brucin-Strychninpikrolonat aus 33,33 g Tinctura Strychni:
a) 0,1267 g b) 0,1302 g c) 0,1288 g,
entsprechend Brucin-Strychnin in 33,33 g Tinctura-Strychni:
a) 0,0735 g b) 0,0755 g c) 0,0747 g,
oder Prozentgehalt der Tinctura Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 0,2205% b) 0,2265% c) 0,2241%.

Tinctura Strychni
nach dem
Verfahren des Deutschen Arzneibuches.

Brucin-Strychnin aus 33,33 g Tinctura Strychni:
a) 0,0788 g b) 0,0784 g c) 0,0799 g,
oder Prozentgehalt der Tinctura Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 0,2364% b) 0,2352% c) 0,2397%.

Ein Vergleich zeigt auch hier, daß nach dem Pikrolonsäureverfahren weniger Alkaloid gefunden wird, und zwar etwa 5,8%.

Um den Alkaloidgehalt von Extractum Strychni zu bestimmen, wurden 1,2 g Extractum Strychni in einem Arzneiglas in 5 ccm Wasser, 5 ccm absolutem Alkohol und 1 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 4) unter gelindem Erwärmen im Wasserbade gelöst, dann zu dieser Lösung nach dem Erkalten 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 2 ccm Natronlauge und 5 ccm Natriumkarbonatlösung hinzugegeben und 20 Minuten lang kräftig geschüttelt. Alsdann wurden noch 50 g Aether hinzugefügt, umgeschüttelt und nach erfolgter Klärung 50 g der Chloroformätherlösung abfiltriert und darin in der bereits beschriebenen Weise die Alkaloide als Pikrolonate gefällt, getrocknet und gewogen. Die Bestimmungen zeitigten folgende Werte:

Extractum Strychni
nach der Pikrolonsäuremethode.

Brucin-Strychninpikrolonat aus 0,8 g Extractum Strychni:
a) 0,2466 g b) 0,2446 g,
entsprechend Brucin-Strychnin aus 0,8 g Extractum Strychni:
a) 0,1430 g b) 0,1418 g,
oder Prozentgehalt des Extractum Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 17,87% b) 17,73%.

Als Kontrollanalysen wurden solche nach dem Deutschen Arzneibuche V ausgeführt und damit folgende Resultate erzielt

Extractum Strychni
nach dem
Verfahren des Deutschen Arzneibuches V.

Brucin-Strychnin aus 0,8 g Extractum Strychni:
a) 0,1507 g b) 0,1487 g,
oder Prozentgehalt des Extractum Strychni an Brucin-Strychnin
a) 18,84% b) 18,59%.

Auch hier tritt also beim Pikrolonsäureverfahren ein durchschnittliches Minderergebnis von etwa 4,9% gegenüber dem Arzneibuchverfahren auf.

Vergleicht man nun die gesamten Ergebnisse mit denen, die Matthes und Rammstedt gefunden hatten, so stehen dieselben durchaus im Einklang mit diesen, auch sie erhielten Differenzen zuungunsten des Pikrolonsäureverfahrens, die zum Teil sogar noch größer waren. Sie hatten als Kontrollverfahren das Verfahren des Deutschen Arzneibuches IV herangezogen, das von dem hier angewandten des Deutschen Arzneibuches V etwas verschieden ist. Auch hatten sie die Dauer des Ausschüttelns auf nur 10 Minuten bemessen, während hier stets 20 Minuten lang geschüttelt wurde, um die etwaige Fehlerquelle des zu kurzen Ausschüttelns von vornherein auszuscheiden. Die genannten Autoren führen nun die Differenzen auf Unvollkommenheiten des Arzneibuchverfahrens zurück. Da nun nach dem Pikrolonsäureverfahren die Alkaloide auf genau dieselbe Weise extrahiert werden wie nach dem Arzneibuchverfahren, abgesehen von der Zeitdauer, so kann der Fehler nur bei der weiteren Verarbeitung des jeweiligen Chloroformätherauszuges gesucht werden. Um nun den gewöhnlichen Einwänden gegen das Arzneibuchverfahren von vornherein zu begegnen, war bei den Versuchen auf absolute Neutralität des Wassers, des Extraktionsmittels wie auch auf die Alkalifreiheit des Glases usw. peinlichst Bedacht genommen worden. Trotzdem traten nun die Differenzen in den beiderseitigen Ergebnissen auf. Es wurde darum nun noch das Pikrolonsäureverfahren einer Prüfung unterworfen, dahingehend, daß genau bekannte Mengen Alkaloid verwendet wurden. Da ergab sich bei den Vorversuchen zuerst einmal, daß es nicht möglich war, das Brucin und Strychnin in den Mengen und Lösungsverhältnissen — 0,5 g Brucin, 5 g Chloroform, Aether ad 50 ccm —, wie die genannten Autoren angegeben hatten, in Lösung zu bringen. Das Brucin löste sich wohl zuerst in Chloroform, die Lösung blieb auch auf Zusatz von Aether zuerst klar, trübte sich aber bald beim Auffüllen auf 50 ccm unter Ausscheidung

des Brucins. Verwendet wurde ein Brucin der Firma Kahlbaum-Berlin, das im Exsikkator getrocknet war und bei der Prüfung des Schmelzpunktes einen solchen von 178° zeigte, es lag also ein reines Brucin ohne Krystallwassergehalt vor. Bei den vorliegenden Lösungsverhältnissen war diese Erscheinung der Ausscheidung auch erklärlich. So schreibt Beckurts[1], daß Brucin in absolutem Aether unlöslich ist, desgleichen Fischer[2], daß es in Aether schwerlöslich ist, ebenso Autenrieth[3], daß sich Brucin aus der Lösung in Aether gewöhnlich amorph abscheidet und in absolutem Aether nur sehr wenig löslich ist. Um nun die Ausscheidung des Brucins hintanzuhalten, wurden 0,502 g Brucin in Chloroform gelöst und dann Aether bis zur eintretenden Trübung hinzugefügt, dann wieder Chloroform bis zur Klärung und so fort, daß schließlich eine chloroformätherische Lösung von 0,502 g Brucin auf 50 ccm resultierte. Es war dabei mit Absicht eine Kleinigkeit Chloroform mehr angewandt worden, als vielleicht zur Erzielung einer eben blanken Lösung nötig gewesen wäre, um bei der nachherigen Verdünnung mit Aether keine Ausscheidung befürchten zu müssen. Auf diese Weise kam man auch dem Verhältnis von Chloroform zu Aether, wie es in dem Arzneibuchverfahren und damit auch bei dem Pikrolonsäureverfahren zur Extraktion der Drogen und den daraus hergestellten Präparaten benutzt wird, näher. Von der obigen Lösung von 50 ccm wurden nun viermal je 10 ccm in vier Bechergläser gebracht und mit Aether auf je 25 ccm verdünnt. Von einer Ausdehnung der Prüfung auf eine Verdünnung bis zu 50 ccm, wie sie Matthes und Rammstedt gleichfalls ausgeführt haben, wurde mit Rücksicht auf eine zu befürchtende Ausscheidung wie auch darauf, daß bei der praktischen Anwendung der Methode die Lösungen doch bis auf etwa 25 ccm eingeengt werden, Abstand genommen. Zu den Verdünnungen von 25 ccm wurden dann je 5 ccm der alkoholischen etwa $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäurelösung hinzugefügt. Das sich bei den ersten Tropfen ausscheidende Pikrolonat löste sich beim Umschwenken wieder auf, um auf weiteren Zusatz des Reagenses sich als gelbe milchige Suspension abzuscheiden. Die Bechergläser wurden nun in einem kühlen Raum 24 Stunden mit einem Uhrglas bedeckt stehen gelassen. Nach Verlauf dieser Zeit hatte sich das Pikrolonat als etwas dem Becherglas anhaftende, rötlichbraune Krystalle abgeschieden, die darüberstehende Flüssigkeit hatte sich vollkommen geklärt. Der Niederschlag wurde nun wieder mit einem gummiüberzogenen Glasstab von dem Becherglas abgestreift, in einen Gooch-Tiegel gebracht und an der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Zum völligen Aufbringen des Niederschlages auf den Tiegel wurde immer wieder das jeweilige Filtrat benutzt. Gummiglasstab und Niederschlag wurden schließlich noch mit 2 ccm Alkoholäthermischung (1 — 3) nachgewaschen, bei 110° im Trockenschrank getrocknet und dann gewogen. Nachstehend folgen die Ergebnisse der vier Brucinbestimmungen:

[1]) Analytische Chemie 1908, S. 79.
[2]) Lehrbuch der Chemie S. 498.
[3]) Auffindung der Gifte, 1903 S. 72.

0,502 g Brucin, gelöst zu 50 ccm, 10 ccm also = 0,1004 g Brucin.
Gefunden an Brucinpikrolonat:
a) 0,1635 g b) 0,1628 g c) 0,1599 g d) 0,1639 g,
entsprechend reinem Brucin von
a) 0,0979 g b) 0,0975 g c) 0,0973 g d) 0,0981 g,
wobei Brucin mit dem Molekulargewicht 394 und Brucinpikrolonat mit 658 angesetzt ist.

Es wurden also im Durchschnitt etwa 97,3% des angewendeten Brucins wiedergefunden, der Verlust muß also auf eine gewisse Löslichkeit des Brucinpikrolonates zurückzuführen sein. Diese Annahme wird außer durch diese Resultate noch gestützt durch die bereits erwähnte Beobachtung, daß das sich auf den Zusatz der ersten Tropfen Pikrolonsäurelösung ausscheidende Brucinpikrolonat sich beim Umschwenken wieder löst. Indirekt weisen auch Warren und Weiß in ihrer bereits erwähnten Arbeit darauf hin, wenn sie angeben, daß sich die Pikrolonsäure als weniger scharfes Fällungsmittel für Brucin erweist als die Pikrinsäure. Es wurde nun noch zur weiteren Kontrolle das Filtrat vom Brucinpikrolonatniederschlag mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Schwefelsäure wurde dann getrennt, mit Natronlauge übersättigt, mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform schließlich auf einem Uhrglas verdunstet. Der Rückstand gab deutliche Brucinreaktion. Weiterhin wurden noch je 0,05 g Brucin in 15 ccm, 10 ccm und 5 ccm Chloroform sowie noch 0,1 g und 0,2 g Brucin in je 5 ccm Chloroform gelöst und in verschlossenen Reagiergläsern 24 Stunden an einem kühlen Ort stehen gelassen, nachdem noch je 5 ccm alkoholische $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäurelösung hinzugefügt waren. Eine Ausscheidung trat bei den Gläsern mit 0,05 g Brucin nicht ein, erst bei einer Konzentration von 0,1 g Brucin: 5 ccm Chloroform, also in einer 2%igen Lösung trat Fällung ein. Es ist also hier erwiesen, daß Brucinpikrolonat durch Chloroform etwas in Lösung gehalten wird und sich der Bestimmung entzieht. In ähnlicher Weise wurde nun auch festgestellt, daß auch das Strychninpikrolonat in Chloroform etwas löslich ist, wenn auch in geringerem Maße als das Brucinpikrolonat; desgleichen ließ sich im Filtrat vom Strychninpikrolonat, das in gleicher Weise wie das Filtrat vom Brucinpikrolonat auf Strychnin geprüft wurde, Strychnin leicht nachweisen.

Im Anschluß an die Ausführungen von Matthes und Rammstedt[1]) an anderer Stelle wurden nun noch für weitere Strychninbestimmungen das Strychnin in Form des salpetersauren Salzes in wässeriger Lösung mittels alkoholischer Pikrolonsäure gefällt und zwar wurden wiederum vier Versuche angestellt. Das abgewogene Strychninnitrat wurde in 10 ccm Wasser gelöst, mit 5 ccm alkoholischer $^1/_{10}$-N.-Pikrolonsäurelösung versetzt und über Nacht, wie üblich, stehen gelassen. Am folgenden Tage wurde am Gooch-Tiegel abfiltriert, mit wenig Wasser nachgewaschen, bei 110° getrocknet und gewogen. Es folgen hierunter die Ergebnisse:

[1]) Zeitschrift für analyt. Chem. 1907, S. 565.

Abgewogen wurden an Strychninnitrat:
a) 0,086 g b) 0,093 g c) 0,0884 g d) 0,0912 g.

Gefunden wurde an Strychninpikrolonat:
a) 0,1248 g b) 0,1361 g c) 0,1284 g d) 0,1329 g.

Es wurden also wiedergefunden an Strychninnitrat:
a) 0,0829 g b) 0,0904 g c) 0,0853 g d) 0,0883 g.

oder in Prozenten der Auswage:
a) 96,39% b) 97,20% c) 96,48% d) 96,80%.

Es wurden also im Durchschnitt aus der wässerigen Strychninsalzlösung mittels Pikrolonsäure nur etwa 96,7% der ursprünglich angewendeten Mengen wiedergefunden, ein Ergebnis, das in Uebereinstimmung steht mit dem von Matthes und Rammstedt gefundenen, die bei der Bestimmung der Salze von Stypticin, Codein und Morphin aus wässeriger Lösung mit Pikrolonsäure auch nur etwa 94—98% wiederfanden.

Gehen wir nun auf die vorher bearbeiteten und geprüften Fällungen des Brucins und Strychnins mit Pikrolonsäure aus Chloroform oder chloroformätherischer Lösung zurück, so ist durch die Untersuchungen erwiesen, daß Brucin und Strychnin nicht quantitativ durch Pikrolonsäure aus diesen Lösungen gefällt werden, sondern teilweise durch das Chloroform in Lösung gehalten werden. Damit lassen sich dann aber ganz zwanglos die Minderergebnisse erklären, die das Pikrolonsäureverfahren gegenüber dem Arzneibuchverfahren bzw. dem Fromme'schen Verfahren aufweist. Diese Minderergebnisse sind aber nicht so groß, als daß sich nicht das Pikrolonsäureverfahren mit einer für viele praktische Zwecke hinreichenden Genauigkeit zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide verwenden ließe.

Zum Schluß noch einige Worte über den Schmelzpunkt des Brucin- und Strychninpikrolonates. Um den Reinheitsgrad derselben zu prüfen, wurde eine Schmelzpunktsbestimmung versucht. Eine genaue Bestimmung war bei beiden leider nicht möglich. Das rötlichbraune Brucinpikrolonat verfärbte sich von etwa 220° ab und ging durch einen grauen Ton schließlich in ein undurchsichtiges Schwarz über, ein deutliches Schmelzen konnte bis 290° nicht beobachtet werden. Ebenso ging es mit dem reingelben Strychninpikrolonat. Bei etwa 240° fing es an, sich zu verfärben und ging ebenfalls durch einen grauen Ton schließlich in ein undurchsichtiges tiefdunkles Braun über, ein Schmelzen konnte bis 290° ebenfalls nicht konstatiert werden. Matthes und Rammstedt dagegen geben als Zersetzungspunkt für Brucinpikrolonat 277°, für Strychninpikrolonat 286° an, während Gadamer[1]) angibt, daß das Strychninpikrolonat sich bei 256° dunkel färbt und bei etwa 275° schmilzt. Warren und Weiß[2]) geben für Brucinpikrolonat an, daß es sich bei 234° dunkel zu färben beginne und bei 256° schmelze.

[1]) Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1909. S. 598.
[2]) Journal of Biol. Chem. 3. 327—38; durch Chem. Zentralbl. 1907, II, 1345.

B. Die Bestimmung der Alkaloide auf maßanalytischem Wege.

1. Alkalimetrisches Verfahren.

Die Tatsache, daß die Alkaloide den Alkalien ähnliche Eigenschaften besitzen und mit Säuren wohlcharakterisierte Salze zu bilden vermögen, hat man schon frühzeitig benutzt, um darauf eine Methode der quantitativen Bestimmung derselben zu gründen. Das Prinzip der alkalimetrischen Methode besteht darin, daß man die durch Extraktion oder Ausschütteln in möglichst reinem Zustande isolierten Alkaloide mit einer eingestellten, am besten $^1/_{100}$-N.-Säure titriert und aus dem zur Salzbildung benötigten Verbrauch an Säure den Alkaloidgehalt berechnet. In dieser Weise arbeitete Schlössing[1]) bereits im Jahre 1847, indem er das aus dem Tabak isolierte Nicotin mit $^1/_{100}$-N.-Schwefelsäure unter Verwendung von Lackmuspapier als Indikator titrierte. Glenard[2]) und Guillermond lösten die aus Chinarinde in geeigneter Weise isolierten Alkaloide in einem überschüssigen, gemessenen Volumen Schwefelsäure und titrierten den Ueberschuß mit eingestellter Ammoniakflüssigkeit unter Benutzung von Brasilholztinktur als Indikator zurück. Damit sind in der Hauptsache die Variationen der alkalimetrischen Methode eigentlich erschöpft; denn die vielen Arbeiten bzw. Beiträge, die über dieses Thema der alkalimetrischen Bestimmung der Alkaloide geliefert wurden und die O. Linde[3]) in einer erschöpfenden Arbeit zusammengefaßt hat, laufen schließlich alle darauf hinaus, entweder das isolierte Alkaloid direkt zu titrieren (siehe oben Schlössing) oder aber dasselbe in überschüssiger Säure zu lösen und den Ueberschuß an letzterer mit Lauge zurückzutitrieren. Für die Titration werden die isolierten Alkaloide in Alkohol, oder in Alkohol und Wasser, oder auch direkt in einem gemessenen, überschüssigen Volumen Säure gelöst. Andere wieder schütteln das noch in der Extraktions- bzw. Ausschüttelungsflüssigkeit (z. B. Aether oder Chloroformäther) gelöste Alkaloid mit einer bestimmten Menge Säure aus und titrieren den durch Alkaloid nicht gebundenen Rest der Säure mit Alkali zurück, entweder, ohne das Extraktionsmittel vorher zu entfernen, oder in der Regel nach Trennung von demselben. Letzteres Verfahren ist im Prinzip auch in das Deutsche Arzneibuch, V. Ausgabe, übernommen. Zur Titration bedient man sich am besten einer $^1/_{10}$-N.- oder gar $^1/_{100}$-N.-Säure bzw. Lauge, da durchweg nur sehr geringe Mengen von Alkaloiden zur Bestimmung in den zu untersuchenden Drogen und daraus hergestellten Präparaten kommen, andererseits bei dem hohen Molekulargewicht der Alkaloide bei einer stärkeren als $^1/_{10}$-N.-Säure bzw. Lauge Fehler beim Titrieren gleich zu stark ins Gewicht fallen würden. Eine Fehlerquelle, die gerade bei der Titration von Alkaloiden eine

[1]) Annal. de Chim. et Physique III. Ser. tome 19 (1847) S. 230; durch Arch. d. Pharm. 1847, S. 63 u. 311.

[2]) Journal de Pharm. et Chim. 1860 tome 37, S. 5; durch Arch. d. Pharm. 1861, Bd. 156, S. 321.

[3]) Die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide, Arch. d. Pharm. 1900, S. 102, s. auch Kippenberger, Zeitschr. anal. Chemie 39, 201.

stete Quelle des Verdrusses und von Meinungsverschiedenheiten gewesen ist und noch ist, liegt in der Auswahl der richtigen Indikatoren. Während man gewöhnlich beim acidimetrischen bzw. alkalimetrischen Arbeiten mit Phenolphthalein, Lackmus und Methylorange auskommt, sind für die Titration der Alkaloide eine größere Zahl von Indikatoren in Gebrauch, von denen sich jedoch viele nicht oder nur unter gewissen Bedingungen eignen, andere wegen Fehlens besonderer vorteilhafter Eigenschaften entbehrlich sind. Das Deutsche Arzneibuch, V. Ausgabe, hat für die Titration von Alkaloiden an Indikatoren nur Jodeosin und Hämatoxylin aufgenommen. Von diesen stellt das letztere noch lange nicht das Ideal eines Indikators dar, und ist eigentlich nur in der Hand des geübten Analytikers und unter besonderen Vorsichtsmaßregeln zu gebrauchen. Dadurch erklärt sich auch die vielfache Suche nach einem Ersatz, den man ja neuerdings[1]) im Methylrot gefunden zu haben scheint. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die Indikatorfrage bei der Titration von Alkaloiden einzugehen, es sei hier nur auf die sehr instruktiven und von vielen praktischen Versuchen begleiteten Ausführungen von O. Linde und C. Kippenberger in ihren bereits an anderer Stelle erwähnten Arbeiten über die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide verwiesen[2]). Daß bei der Titration die angewandten Extraktions- usw. Mittel wie Aether, Chloroform, Spiritus und Petroläther und auch das benutzte destillierte Wasser neutral sein müssen, ist selbstverständlich. Auch darf die zu titrierende Flüssigkeit nicht übermäßig verdünnt werden, um die Schärfe des Indikators nicht zu beeinträchtigen, welchem Umstande das Deutsche Arzneibuch V auch Rechnung trägt, indem es genaue Mengenverhältnisse vorschreibt und auch bei den Normallösungen nicht unter $^1/_{100}$-n. heruntergeht. Mit Rücksicht auf den Indikator ist auch stets bei normaler Temperatur zu titrieren, ein Umstand, der allerdings bei Alkaloidtitrationen wohl immer von selbst zutrifft, aber doch nicht außer acht zu lassen ist, auch hat selbstverständlich die Einstellung der $^1/_{10}$-N.- oder $^1/_{100}$-N.-Lösungen mit dem gleichen Indikator und unter denselben Bedingungen zu erfolgen, wie nachher titriert wird. — Um richtige Ergebnisse zu erzielen, ist es auch unbedingt erforderlich, daß das Alkaloid vollständig im freien Zustande vorliegt und nicht schon teilweise zu Salz umgebildet ist. Dieser Fall kann eintreten, wenn in üblicher Weise Chloroform als Extraktions- oder Ausschüttelungsmittel angewendet wurde, da stärkere Basen aus Chloroform, besonders beim Erwärmen, Salzsäure abspalten können, die vom Alkaloid gebunden wird. Daß Chloroform als Lösungsmittel für Alkaloide nicht indifferent ist, erwähnt auch E. Schmidt[3]), der bei Darstellung von Alkaloiden und bei

[1]) Pharm. Weekblad 1916, 53, 1661; durch Jahresber. d. Pharmaz. 1916.

[2]) Die Empfindlichkeit verschiedener Indikatoren bei der Titration von Alkaloiden ist Gegenstand einer besonderen im Pharmazeutischen Institut zur Zeit in Ausführung begriffenen Arbeit. H. B.

[3]) Arch. d. Pharm. 1899, S. 625.

Bestimmungen in Extrakten und Drogen, wobei dieselben mit Chloroform ausgeschüttelt wurden, die Beobachtung gemacht hat, daß die Alkaloide nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Wasserbade mehr oder minder chloridhaltig und zum Teil auch chloroformhaltig waren. Schnelles Arbeiten unter Ausschaltung von Wärme und direktem Sonnenlicht ist daher bei Verwendung von Chloroform geboten. Lästig ist auch bei dem der alkalimetrischen Bestimmung vorhergehenden Isolierverfahren das öfters auftretende Emulgieren der Flüssigkeiten beim Ausschütteln, besonders bei solchen Drogen, die fettes Oel enthalten. Dasselbe wird beim Freimachen der Alkaloide mit Alkalilauge zum Teil verseift und beeinflußt die sich zuweilen ausscheidende Seife das Resultat. Beckurts[4]) vermeidet diesen Uebelstand dadurch, daß er die Alkaloide mit Ammoniak in Freiheit setzt und mit Chloroform ausschüttelt. Gleichzeitig empfahl er auch, das ausgeschüttelte Alkaloid direkt in überschüssiger $^1/_{10}$-N.-Salzsäure zu lösen und den Ueberschuß an Säure mit $^1/_{100}$-N.-Lauge zurückzutitrieren, wie das Deutsche Arzneibuch V auch heute arbeiten läßt. Später haben Schweißinger und Sarnow[5]) ebenfalls Ammoniak vorgeschlagen, nur daß sie an Stelle von Chloroform Chloroformäther verwenden. Trotzdem läßt das Deutsche Arzneibuch V doch die Alkaloide wieder mit Natronlauge bzw. Soda oder einem Gemenge der beiden in Freiheit setzen, ohne die fetthaltigen Drogen vorher zu entfetten, um die Alkaloide dann mit Chloroform oder Chloroformäther auszuschütteln. Dem Lösungsmittel, das bei fett- und ölhaltigen Drogen auch diese Fette und Oele enthält, werden die Alkaloide mit Salzsäure (1 + 99) entzogen, die salzsaure Lösung wird dann alkalisch gemacht und wiederum mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei die Alkaloide in dieses übergehen. Hieraus werden diese nun endgültig mit einem gemessenen Quantum $^1/_{10}$-N.- oder $^1/_{100}$-N.-Salzsäure ausgeschüttelt, das Chloroform noch verschiedentlich nachgewaschen und schließlich der Rest der nicht durch Alkaloid gebundenen Säure mit Jodeosin oder Hämatoxylin als Indikator zurücktitriert und daraus der Alkaloidgehalt berechnet. Kürzer arbeitet das Ammoniakverfahren nach Fromme[6]), der nach Beckurts' Vorschlage (siehe oben) die Alkaloide nicht mit Natronlauge oder Soda, sondern mit Ammoniak freimacht und mit Chloroformäther ausschüttelt. Der letztere wird hierauf verdunstet und der Rückstand mit 2 ccm Chloroform aufgenommen. Dann setzt man 20 ccm Aether, 20 ccm Wasser, 5 ccm $^1/_{10}$-N.-Salzsäure und Jodeosin als Indikator hinzu und titriert mit $^1/_{10}$-N.- oder $^1/_{100}$-N.-Lauge in der üblichen Weise zurück. Voraussetzung hierbei ist natürlich, daß das zur Anwendung gelangende Ammoniak kein Pyridin enthält, das sonst als Alkaloid mittitriert würde. Daß man das Ammoniak als Mittel zum Freimachen der Alkaloide nicht ins Deutsche Arzneibuch übernommen hat, mag wohl in dem Um-

---

[4]) Pharm. Zentralhalle 1887, 255 u. 505.
[5]) Pharm. Zentralhalle 1890, 52.
[6]) Caesar & Loretz, Halle a. d. S., Geschäftsbericht 1906, S. LVIII ff. u. 1907, S. LVII ff.

stand zu suchen sein, daß nach Ekroos[1]) und anderen Ammoniak und flüchtige Ammoniakderivate teilweise, wenn auch nur in geringem Maße, in Aether übergehen können. Diese Ansicht ist später jedoch von anderer Seite bestritten und auch der Nachweis für deren Unhaltbarkeit erbracht worden[2]). Daher befinden sich, besonders in den Reihen der Praktiker, viele Anhänger des Ammoniakverfahrens, da es, wie schon erwähnt, kürzer und schneller zu arbeiten gestattet, ohne an Genauigkeit dem Arzneibuchverfahren nachzustehen.

Ob man nun Natronlauge oder Sodalösung oder Ammoniak zum Freimachen der Alkaloide anwendet, ist naturgemäß auch von der Art des Alkaloides abhängig. Für die zum Teil flüchtigen Granatwurzelalkaloide ist z. B. Ammoniak nicht angängig, während auf der anderen Seite Natronlauge oder Sodalösung z. B. bei den Brechwurzelalkaloiden ungenaue Resultate ergeben, da sie von dem Alkali teilweise hartnäckig festgehalten werden und der Extraktion entgehen. Für hochprozentige Chinarinden liegt der Fall ähnlich: hier müssen, um genaue Resultate zu erhalten bezüglich des Gesamtgehaltes an Alkaloiden, die in der Rinde enthaltenen Alkaloidsalze erst durch eine Mineralsäure umgesetzt werden, um daraus erst die Alkaloide mit Natronlauge in Freiheit zu setzen. Es sei diese kleine Abschweifung bzw. das kurze Eingehen auf die verschiedene Art des Ausziehens der Drogen usw., die Aufgabe einer besonderen Arbeit bleiben muß, gestattet, da diese doch nun einmal für die alkalimetrische bzw. überhaupt für die quantitative Bestimmung der Alkaloide von Wichtigkeit ist.

Nun gibt es aber doch noch eine Reihe von Alkaloiden, die sich alkalimetrisch nicht bestimmen lassen. Bei sehr schwachen Basen, deren Salze in wässeriger Lösung hydrolytisch gespalten sind, als da sind Coffein, Theobromin, Narcein, Narcotin, Papaverin, Corydalis-, Chelidoniumbasen, Hydrastin, Mutterkornalkaloide, versagt diese Methode, weshalb z. B. auch das Deutsche Arzneibuch Hydrastin gewichtsanalytisch bestimmen läßt. In allen Fällen aber, wo die Natur des Alkaloides eine alkalimetrische Bestimmung zuläßt, hat sich diese als außerordentlich praktisch erwiesen, da es mit derselben möglich ist, den Gehalt an wirklichem Alkaloid in einfacher Weise und mit wenig Apparaten kurz und schnell durchzuführen. Es sei hier nachdrücklich auf den Ausdruck „wirkliches" Alkaloid Wert gelegt, da, wie in dieser Arbeit weiterhin nachgewiesen wird, die später folgenden Methoden an dem Nachteile kranken, daß durch das Fällungsreagens auch Stoffe nichtalkaloidischer Natur zur Fällung gebracht werden, aber als Alkaloide mitberechnet werden. Etwaige flüchtige Substanzen, wie Methylamin, Trimethylamin usw., welche, sei es als Zersetzungsprodukte der Alkaloide, sei es als natürliche Bestandteile in den Pflanzenteilen, bei der alkalimetrischen Methode spurenweise in den Chloroformäther übergehen könnten (vgl. auch das S. 270 bezüglich des

[1]) O. Linde, Alkaloidbestimmungsmethoden; Arch. d. Pharm. 1899, S. 402.

[2]) Fromme, Geschäftsbericht von Caesar & Loretz. Halle a. S. 1904, S. XXVII, und 1905, S. XIII.

Ammoniakverfahrens Gesagte), verflüchtigen sich, da vor der Weiterverarbeitung des Chloroformätherauszuges zwei Drittel desselben verdunstet werden. Dem wenn auch kaum wahrscheinlichen, aber doch im Bereich der Möglichkeit liegenden Falle, daß ein alkaloidfreies Präparat oder alkaloidarmes Präparat — eine rohe Droge kommt wohl kaum in Betracht — mit Stoffen basischer Natur präpariert wird, um den Alkaloidgehalt vorzutäuschen, ist durch eine Identitätsreaktion zu begegnen, eine Forderung, die Beckurts[1]) bereits vor Jahren erhoben hatte. Das Deutsche Arzneibuch hat denn auch die alkalimetrische Methode (mit Ausnahme der Bestimmung des Hydrastins) mit einigen, den einzelnen Alkaloiden entsprechenden Modifikationen vorgeschrieben als das sogenannte C. C. Keller'sche Verfahren, benannt nach C. C. Keller[2]), der diese Arbeitsweise ausgearbeitet hatte, und zwar zunächst als gewichtsanalytisches Verfahren. Trotzdem können auch hier, wie bereits mehrfach erwähnt, Schwierigkeiten auftreten, die kaum zu vermeiden sind und auch die Ursache mancher Meinungsverschiedenheit sind. Nicht der letzte Einwand gegen die Methode ist auch der, daß in der Praxis, besonders in den Apotheken, die einzelnen Alkaloidbestimmungen zeitlich weit auseinanderliegen und die erforderlichen Normallösungen in der Zwischenzeit ihren Titer geändert haben können und jedenfalls immer eine zeitraubende Nachprüfung derselben erforderlich ist. Nichtsdestoweniger muß gesagt werden, daß die alkalimetrische Bestimmung der Alkaloide sich vor allen anderen Methoden der weitaus größten Beliebtheit erfreut.

Im Anschluß hieran sollen noch einige Verfahren erwähnt werden, nach denen die Alkaloide indirekt alkalimetrisch bestimmt werden. So hat Elias Eloove[3]), um die Indikatorschwierigkeiten zu umgehen, die in der üblichen Weise isolierten Alkaloide in Salzsäure gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Dieses Abdampfen wiederholte er noch zweimal mit je 5 ccm Alkohol; dann wurden die Chloride mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit $^1/_{10}$-N.-Kalilauge und Phenolphthalein als Indikator titriert. Fielen hierbei die Alkaloide aus, dann wurde filtriert und im Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure die Salzsäure nach Volhard titriert. Aus der Menge der nach der einen oder anderen Weise ermittelten Salzsäure wurden dann indirekt die entsprechenden Alkaloidmengen berechnet.

Aehnlich arbeiteten G. D. Beal und St. E. Bready[4]), die das im Laufe des Extraktionsverfahrens im Aether gelöste fettfreie Alkaloid mit trockenem Salzsäuregas oder auch wässeriger Salzsäure behandelten und es dadurch in ätherunlösliches Hydro-

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1891, S. 79.

[2]) Schweizerische Wochenschrift für Chemie u. Pharmazie 1894, S. 44.

[3]) Journ. amer. chem. soz. 1910, 32. 132—139. D. C. Div. of Chem. U. S. Public Health and Manne Hospital Service, Hygienic. Lab.; durch Chem. Zentralblatt 1910, 771.

[4]) Journ. of Ind. and Eng. Chem. 1916, 1848; durch Zeitschr. f. angew. Chemie 1916, 29, II, 251.

chlorid überführten. Der Aether bzw. Aether + wässerige Salzsäure wurden dann zur Trockne verdampft, das Salz gewogen, darauf in Wasser gelöst und die Salzsäure mit einer Alkalilösung von bestimmtem Gehalte unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert und daraus wiederum indirekt das Alkaloid berechnet. Nach beiden Methoden sind brauchbare Resultate erzielt worden, was auch wohl zu erwarten war, doch sind sie zu kompliziert und für die Praxis zu umständlich und daher wohl nur in Ausnahmefällen anzuwenden.

Der Vollständigkeit halber sei auch noch das Verfahren von Vitali[1]) hier angeführt. Er führte die isolierten Alkaloide in Chloride oder Sulfate über und versetzte dann eine gewogene Menge des Salzes mit Silbernitrat oder Bleinitrat. Das sich ausscheidende Chlorsilber bzw. Bleisulfat wurde abfiltriert, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff behandelt, wodurch die Metalle als Sulfide gefällt wurden und die dem ursprünglichen Alkaloid entsprechende Menge Salz- bzw. Schwefelsäure frei wurde, die nun mit einer Normal- oder $^1/_{10}$-N.-Lauge titriert und aus dem Verbrauch an Lauge das Alkaloid berechnet wurde.

Das Verfahren besitzt aber nur theoretisches Interesse.

2. Jodometrische Verfahren.

Obschon die titrimetrische Bestimmung der Alkaloide durch Ermittelung der zur Neutralsalzbildung derselben nötigen Säuremenge seither sich als die beste und zuverlässigste erwiesen hat, hat man bis in die neueste Zeit hinein andere, bisher mit weniger gutem Erfolge angewandte Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide zu verbessern gesucht, um mit denselben brauchbare Resultate zu erhalten. Schon lange gehört zu den schärfsten qualitativen Reagentien auf Alkaloide das Jodjodkalium (Wagner's Reagens), welches mit der Mehrzahl der Alkaloide bzw. Alkaloidsalze Niederschläge gibt. Es ist besonders bei der mikrochemischen Pflanzenanalyse sehr beliebt, da es selbst bei sehr geringen Mengen Alkaloid noch deutliche Fällungen gibt. Es lag daher nahe, diese Eigenschaft des genannten Reagenses auf die quantitative Bestimmung der Alkaloide zu übertragen und darauf ein Verfahren zur quantitativen Alkaloidbestimmung zu gründen. Als erster hat Rudolf Wagner[2]) im Jahre 1861 eine derartige Methode eingeführt, die darauf beruht, daß Alkaloide in saurer Lösung mit Jod unlösliche Verbindungen eingehen. Als Fällungsmittel benutzte er eine $^1/_{10}$-N.-Jodjodkaliumlösung, die er im Ueberschuß zu der Alkaloidlösung hinzufügte, um dann den unverbraucht gebliebenen Rest an Jod in einem Teile des Filtrates mit $^1/_{10}$-N.-Natriumthiosulfat zurückzutitrieren. Diese Methode sieht für den ersten Augenblick bestechend aus, leider stellte sich aber heraus, daß die Voraussetzung, auf der Wagner fußte, daß die Alkaloidjodniederschläge konstant zusammengesetzt seien, irrig war. Wie spätere Beob-

[1]) L'orosi 1893, No. 6; durch Pharm. Zeitg. 1893, S. 321.
[2]) Dingler's Journal Bd. 161, 40.

achtungen[1]) zeigten, ließ sich die allgemein aufgestellte Formel hierfür

$$\text{Alkaloid HCl} + \text{KJ} + \text{J}_2 = \text{Alkaloid. HJ.J}_2 + \text{KCl}$$

nicht halten, sondern je nach den Versuchsbedingungen — verschiedene Konzentration der Alkaloidsalzlösung bzw. des Reagenses, Zufügen der Jodlösung zur Alkaloidsalzlösung oder umgekehrt, wechselnder Gehalt an Jodkalium, Zusatz von mehr oder weniger Säure zum Reaktionsgemisch usw. — resultierten Produkte von außerordentlich schwankender Zusammensetzung, eine sichere Formel für die mit dem Reagens erzeugten Niederschläge war nicht aufzustellen. Auch war die Tatsache nicht außer acht zu lassen, daß das Jod auch mit Aminen, Cholin, Glykosiden, Proteinsubstanzen usw. Fällungen gibt, Substanzen, die die nach den bekannten Verfahren aus Pflanzenteilen oder pharmazeutischen Präparaten isolierten Alkaloide vielfach begleiten, wie man aus der Färbung der Alkaloide erkennen kann, oder auch daran, daß sich dieselben oft nicht klar oder nicht völlig in verdünnten Säuren lösen. Die als Alkaloidperjodide oder auch -superjodide bezeichneten Niederschläge sind in großer Zahl hergestellt und analysiert worden, so wurden beispielsweise Atropinperjodide mit bis zu 9 Jodatomen gefunden[2]). Ein weiterer Uebelstand, der der Methode anhaftete und deren allgemeine Verwendung ausschloß, war der, daß Jodjodkaliumlösung mit gewissen Alkaloiden (z. B. Corydalisalkaloiden)[3]) keine oder auch nur eine unvollständige (z. B. Conicin) Fällung hervorrief, oder auch, daß sich die entstandenen Niederschläge unter gewissen Bedingungen nur schwer absetzten, dann aber auch ganz besonders, daß sich einzelne Alkaloidperjodide im Ueberschuß des Fällungsmittels wieder lösten oder sich in Berührung mit Wasser zersetzten, wie überhaupt in diesen Niederschlägen ein Teil des Jods nur ganz schwach mit dem Alkaloid verbunden ist und sich schon durch schweflige Säure, Natriumthiosulfat oder Zinnchlorid entziehen läßt. Des Interesses wegen, wenn auch dieser Vorgang hier ohne Bedeutung ist, sei noch darauf hingewiesen, daß Alkaloide, welche mit zwei oder gar drei Verbindungsgewichten Säure Salze zu bilden vermögen, ungleich reagieren und aus dem Jodkalium des Wagner'schen Reagenses bald ein, bald mehr Aequivalentgewichte Jodwasserstoffsäure aufnehmen, beispielsweise nach folgenden Formeln:

$$\text{Alk. } H_2SO_4 + \text{KJ} + J_x = \text{Alk. HJ.J}_x + KHSO_4 \text{ (Berberin)}^4) \text{ oder}$$
$$\text{Alk. } H_2SO_4 + 2\,\text{KJ.J}_x = \text{Alk. (HJ)}_2\text{J}_x + K_2SO_4 \text{ (Chinaalkaloide).}$$

Um nun trotz allem die Methode brauchbar und allgemein zu gestalten, sind die verschiedensten Abänderungen versucht

---

[1]) Gordin u. Prescott, Amer. Journ. of Pharm. 1898, 6, und 1899, 10 u. 11, ferner F. Shaw, Chemical News 1895, sowie H. Tardivi l'Union pharm. 1903, 234 usw.

[2]) Gordin u. Prescott, Americ. Journ. of Pharm. 1898, 6.

[3]) F. Adermann, Inaug.-Dissertation, Dorpat 1890; durch Jahresb. d. Pharmaz. 1890, 80.

[4]) Gordin, Arch. d. Pharm. Bd. 239, S. 638 (1901).

worden, so Erhöhung des Jodkaliumzusatzes, Ersatz des Jodkaliums durch Bromkalium bzw. Jodbaryum bzw. einer Lösung von Jodsilber in Jodkalium[1]), doch wurde auch dadurch eine Verbesserung nicht erreicht. Schließlich ist man letzten Endes dazu gekommen, erst einmal konstante Versuchsbedingungen aufzustellen und dann für jedes einzelne Alkaloid auf experimentellem Wege zu ermitteln, wieviel Gramm Alkaloid einem Kubikzentimeter $^1/_{10}$-N.-Jodjodkaliumlösung entspricht. Auf Grund dieser Unterlagen sind dann mehr oder weniger zuverlässige Tabellen aufgestellt worden, so entspricht z. B. 1 ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung = 0,00361 g Atropin oder 0,00948 g Morphin usw. Nach dem darauf aufgebauten Verfahren[2]) läßt man die isolierte Alkaloidsalzlösung langsam und unter Umschwenken zu 20—30 ccm Normal-Jodlösung von bekanntem Gehalt und 1—2 ccm verdünnter Salzsäure, die sich in einem 100-ccm-Kölbchen befinden, zufließen, füllt bis zur Marke auf, schüttelt gut um, bis die Bildung des Perjodids sich vollzogen hat, filtriert von der überstehenden klaren Flüssigkeit einen aliquoten Teil ab und bestimmt darin mit Normal-Natriumthiosulfat den noch vorhandenen Jodgehalt. Aus der Differenz und dem entsprechenden Tabellenfaktor läßt sich dann der Alkaloidgehalt berechnen. Die mit einer Anzahl Alkaloide angestellten Versuche ergaben befriedigende Resultate, mit Ausnahme der Ipecacuanhaalkaloide, bei denen die Werte stets zu niedrig gefunden wurden. Allgemeine und praktische Anwendung hat diese Methode, die infolge der Korrektionstabellen auch auf Wissenschaftlichkeit keinen besonderen Anspruch erheben darf, und die auch von den Verfassern[3]) wieder verlassen wurde, nicht gefunden, wohl aus dem Grunde heraus, daß sie gegenüber der alkalimetrischen Methode eben doch zu umständlich und problematisch war.

Zwei weiterer Arbeitsmethoden soll hier noch gedacht werden, die beide aus den pflanzlichen Auszügen die Alkaloide durch Jodjodkalium fällen lassen. Das erste dieser Verfahren basiert auf der Beobachtung, daß der mit Jodjodkalium erhaltene Niederschlag sich als in Aceton löslich erwies[4]). Die in Aceton gelösten Alkaloidsuperjodidniederschläge wurden mit wässeriger Kalilauge versetzt, die das lose gebundene Jod in Kaliumjodid bzw. Kaliumjodat umwandelte, während das jodwasserstoffsaure Alkaloid als solches bestehen blieb und daraus durch Zusatz einer Mineralsäure eine wässerige saure Lösung der Alkaloide erzielt wurde. Nach dem Abdampfen des Acetons und Bindung des aus Kaliumjodid und Kaliumjodat nach bekannter Formel etwa entstandenen freien Jods durch Natriumthiosulfat wurde das Alkaloid durch Alkalilauge in Freiheit gesetzt und durch ein geeignetes Extraktionsmittel ausgeschüttelt. Der gewollte Zweck der Reinigung der

---

[1]) Kippenberger, Alkaloidbestimmung mittels titrierter Jodlösung, Zeitschr. f. anal. Chemie 1896, Heft 4 u. 5.

[2]) Ueber Extraktion und Bestimmung von Alkaloiden von Gordin u. Prescott, Americ. Journ. of Pharmaz. 1899, 14.

[3]) Pharm. Reviews 1899, 6.

[4]) Kippenberger, Ztschr. analyt. Chemie XXXV, S. 407.

Alkaloide auf diesem Wege erwies sich aber als illusorisch[1]), da die durch das Jodjodkalium mitgefällten anderen Stoffe (Proteinsubstanzen usw.) sich im Aceton gleichfalls wieder mitauflösten. Arbeitete man, um diese Ausfällung der Proteinsubstanzen zu umgehen, in neutraler Lösung, dann trat z. B. bei Alkaloidbestimmungen in Extractum Hyoscyami oder Extractum Belladonnae überhaupt keine Fällung ein, oder wiederum, z. B. bei Extractum Strychni war der Niederschlag voluminös und nicht zu filtrieren. Das Verfahren war teilweise ungangbar, teilweise erwies es sich auch als ein Arbeiten im Kreise herum, wobei auch infolge der vielen Operationen Verluste unvermeidlich waren und schließlich doch das Alkaloid daraus nach der einen der anderen Methoden bestimmt wurde, wozu man unter Ausschaltung des Acetons und damit auch der genannten Fehlerquellen schneller und sicherer zum Ziele gelangen konnte. Das Verfahren behielt daher nur theoretisches Interesse.

Das zweite der vorhin erwähnten Verfahren[2]) ging von der Erwägung aus, daß der Perjodidniederschlag, möge er zusammengesetzt sein wie er wolle, doch stets, falls er in saurer, wässeriger Lösung durch Jodjodkalium gefällt wird, auf jedes Molekül Alkaloid eine äquivalente Menge Säure gebunden enthält. Wird nun in der isolierten Alkaloidlösung das Alkaloid in überschüssiger Normalsäure gelöst, daraus das Alkaloid durch Jodjodkaliumlösung gefällt, der Niederschlag abfiltriert und im Filtrat nach Entfärben mit Natriumthiosulfat der Rest an Normalsäure mit Phenolphthalein als Indikator zurücktitriert, so läßt sich daraus der Gehalt an Alkaloid berechnen. Diese Methode erscheint der Alkalimetrie gegenüber als Umweg, da man hierdurch direkte Rücktitration der beim Lösen des isolierten Alkaloides angewandten überschüssigen Normalsäure schneller zum Ziele gelangt (noch schneller eventuell durch acidimetrische Bestimmung des isolierten Alkaloids), wodurch auch überflüssige Fehlerquellen ausgeschaltet werden. Die in Lösungsmitteln bzw. Extraktionsmitteln (Chloroform, Aether) eventuell gelösten nichtalkaloidischen Substanzen, deren Einfluß man durch das obige Verfahren beseitigen will, stören beim Titrieren mit $^1/_{100}$-N.-Lauge nicht sonderlich, so daß es nicht nötig ist, dieselben zu entfernen. Auch dieses Verfahren ist wieder verlassen worden. Als hierher gehörig sei noch ein Chininbestimmungsverfahren mit Hilfe von Jörgensen's Reagens aufgeführt, wodurch das Chinin als sogenanntes Herapathit gefällt wird. Jörgensen's Reagens besteht aus einer weingeistigen Lösung von 10 g 10%iger Schwefelsäure, 10 g 10%iger Jodwasserstoffsäure und 1,96 g Jod ad 250 ccm, während das saure Chininperjodid die Formel besitzt:

$$2\,[(C_{20}H_{24}N_2O_2)H_2SO_4]H_2SO_4 . 2\,HJ . J_4.$$

Wie der Verfasser[3]) selbst sagt, haben die gefundenen Ergebnisse nur approximativen Wert.

---

[1]) Beckurts u. Frerichs, Apoth.-Ztg. 1896, S. 916: Zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in pharmazeutischen Extrakten.

[2]) Gordin, Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 1899, 2871.

[3]) Christensen, Archiv f. Pharm. Chem. 1907, 17.

Ueberblickt man nun die Versuche, die quantitative Bestimmung der Alkaloide mit Jodjodkaliumlösung zu einer befriedigenden Lösung zu bringen, so ergibt sich, daß dieselben zu einem brauchbaren, in der Praxis sich bewährenden Ergebnis bisher nicht geführt haben. Jodjodkalium ist wohl qualitativ für den Nachweis von Alkaloiden ausgezeichnet zu verwenden, für die quantitative Analyse ist dasselbe vorläufig unbrauchbar, wie das Beckurts[1]) bereits 1894 auf der 25. Hauptversammlung des Deutschen Apotheker-Vereins ausgesprochen hatte.

Zu den Alkaloidbestimmungsmethoden, die gleichfalls unter das Kapitel „Jodometrische Bestimmung der Alkaloide" fallen, sind die Versuche der maßanalytischen Bestimmung des Morphiums zu zählen, die auf der Tatsache beruhen, daß Morphin reduzierend wirkt und demzufolge aus Jodsäure Jod in Freiheit setzt. Aus der Menge des abgeschiedenen Jods läßt sich dann die Menge des vorhandenen Morphins bestimmen. Stein[2]) benutzte bereits 1869 diese Eigenschaft, indem er aus der mehr oder minder intensiven Violettfärbung des Chloroforms durch das ausgeschiedene Jod auf den Morphingehalt schloß. In gleicher Weise ermittelten L. Georges und Gascard[3]) den Morphingehalt auf kolorimetrischem Wege aus der auf Zusatz von Jodsäure entstehenden Gelbfärbung einer Morphinsalzlösung. Nach Reichard[4]) geht die Reaktion so vor sich, daß 3 Moleküle Morphin bei Gegenwart von Schwefelsäure oder Salzsäure 1 Molekül Kaliumjodat reduzieren, indem sich 2 H-Atome des Morphins mit einem O-Atom des Kaliumjodats zu Wasser verbinden. Es entspricht also ein Atom Jod = 3 Molekülen Morphium bzw. 1 Jod = 3 Morphinhydrochlorid bzw. 2 Jod = 3 Morphinsulfat. Er läßt das Morphin in saurer Lösung auf das Kaliumjodat einwirken und schüttelt das ausgeschiedene Jod mit Chloroform aus, verdunstet dann das Chloroform unter Zugabe von etwas wässeriger Kaliumjodidlösung und titriert das Jod in alkalischer Lösung mit arseniger $^1/_{10}$-N.-Säure unter Anwendung von Stärkelösung als Indikator. Warum der Verfasser das Jod nicht einfach, nachdem es nun einmal doch ausgeschüttelt ist, mit Natriumthiosulfat titriert, ist nicht recht ersichtlich. Schwefelkohlenstoff als Ausschüttelungsflüssigkeit ist zu vermeiden, da bei der folgenden Titration in alkalischer Lösung die Gefahr der Bildung sulfokohlensaurer Salze gegeben ist, andererseits ist auch Aether auszuschließen, da derselbe einmal Jod nur wenig löst, andererseits derselbe selbst in Wasser teilweise löslich ist, so daß sich das Jod nicht vollkommen ausschütteln läßt. Eine direkte Titration des Jods in der Reaktionsflüssigkeit in der Form, wie es ausgeschieden ist, ist nicht angängig, da in saurer Lösung naturgemäß auch die im Ueberschuß vorhandene Jodsäure gleichfalls mit der arsenigen Säure reagiert unter Bildung von Arsensäure und Reduktion des Kaliumjodats zu Kaliumjodid. An diesem

[1]) Festschrift des Deutschen Apotheker-Vereins zur 25. Hauptversammlung S. 168.
[2]) Polytechn. Zentralblatt 1869, 1251.
[3]) Journal de Pharm. et Chim. 1906, XXIII, No. 11.
[4]) Chem.-Ztg. 1901, S. 328.

Umstande scheitert auch die direkte Titration mit $^1/_{10}$-N.-Natriumthiosulfat, da dies ebenfalls in saurer Lösung mit Kaliumjodat reagiert nach der Formel $6\,H_2S_2O_3 + 3\,HJO_3 = 3\,H_2S_4O_6 + HJ + 3\,H_2O$[1]) und eine scharf eintretende Endreaktion des durch Morphin in Freiheit gesetzten Jods mit Natriumthiosulfat in saurer Lösung angesichts der wenig beständigen Jodsäure nicht zu erzielen ist: nach einiger Zeit tritt immer wieder Gelb- bzw. Blaufärbung auf[2]). Eine vorherige Neutralisation mit Natriumbikarbonat oder Natriumphosphát (vgl. Beckurts, Methoden der Maßanalyse) würde aber auch nur auf Kosten der Einfachheit und Genauigkeit der Bestimmung gehen.

Zu berücksichtigen sind hier auch die bei der quantitativen Bestimmung der Alkaloide mit Jodjodkalium bereits besprochenen Mängel, insofern, als das Jod mit dem Morphin Verbindungen einzugehen scheint[3]). Auch Reichard[4]) und N. A. Orlow[5]) erklären es als wahrscheinlich, daß das ausgeschiedene Jod mit Morphin oder dessen Oxydationsprodukten sich verbindet. Es gelangt daher möglicherweise nur ein Teil des ausgeschiedenen Jods zur maßanalytischen Bestimmung. Unter verschiedenen Bedingungen ist dieses Additions- oder Substitutionsprodukt auch wohl verschieden zusammengesetzt, da N. A. Orlow (a. a. O.) beim Titrieren des aus Jodsäure mit Morphin ausgeschiedenen Jods mit Natriumthiosulfat in kalter Lösung fast das Doppelte brauchte als in heißer Lösung. (Sollte sich dies nicht zwangloser durch das „Wegkochen" des Jods beim Erhitzen erklären lassen?) Daß die Verhältnisse bei der Oxydation des Morphins noch nicht genügend geklärt sind, erhellt auch daraus, daß dem Oxydationsvorgang die verschiedenste Formulierung gegeben wird, wonach bald ein, bald mehrere Moleküle Morphin mit der gleichen Menge des Oxydationsmittels reagieren[6]) bzw. bei Annahme von Bildung von Oxydimorphin auch dieses noch weiter Jodsäure reduziert[7]). Gadamer hebt in seinem bereits angeführten Lehrbuch der chemischen Toxikologie bei der Besprechung der quantitativen Bestimmungsmethoden des Morphins hervor (S. 554), daß die auf Reduktion von Jodsäure basierende Methode sich keiner allgemeinen Anerkennung erfreut. Gegen die praktische Anwendung der Methode spricht auch der Umstand, daß auch andere im Opium enthaltene Stoffe (Eiweißstoffe, Mekonsäure usw.), die bei der Isolation das Morphin begleiten können, gleichfalls reduzierend oder Jodverbrauch bedingend, wirken können und einen anderen als den tatsächlichen Morphingehalt vortäuschen: dann ist auch daran zu denken, daß das Opium zahlreichen Verfälschungen ausgesetzt ist und die Arznei-

[1]) Beckurts, Methoden der Maßanalyse, 1909, S. 257.
[2]) Holdermann, Pharm. Zentralhalle 1889, S. 579.
[3]) Schmidt, Lehrbuch der pharmaz. Chemie 1896, S. 1372.
[4]) Chem.-Ztg. 1901, S. 328.
[5]) Rep., Chem.-Ztg. 1902, S. 84.
[6]) Reichard, Chem.-Ztg. 1900, 1061. Brockmann u. Polstorf. Ber. der Deutsch. Chem. Gesellsch. Bd. 13, 86, Merck's Jahresbericht 1901, 25.
[7]) Gadamer, Lehrbuch der chemischen Toxikologie S. 556.

bücher andererseits einen bestimmten Morphingehalt vorschreiben, der aus höherwertigem Opium durch Zusatz indifferenter Stoffe auf den vorgeschriebenen Gehalt gebracht werden kann. Wird zur Einstellung des Opiums, wie im österreichischen Arzneibuch, 8. Ausgabe, z. B. vorgesehen ist, Milchzucker verwandt, so verbietet sich die Morphinbestimmung mit Jodsäure ganz von selbst, da Milchzucker gleichfalls reduzierend wirkt. Eine indirekte Bestimmungsmethode aber, wie sie hier vorliegt, im Verein mit obiger Einstellungsvorschrift würde direkt zu Fälschungen des Opiums verleiten angesichts des hohen Preises und der leichten Fälschungsmöglichkeit. Die Methode mit den ihr anhaftenden Mängeln ist daher gegenüber den verbesserten alkalimetrischen Bestimmungsmethoden des Morphins zu verwerfen, aus welchem Grunde sie wohl auch bei zwei zusammenstellenden Arbeiten über Morphinbestimmungen[1]) bzw. einer Monographie der quantitativen Alkaloidbestimmungsmethoden[2]) gar nicht erwähnt ist. Angeführt möge hier noch der Vollständigkeit halber ein Verfahren zur Bestimmung des Morphins werden, bei dessen Ausführung aber Morphin chemisch rein vorliegen muß, was wohl in den seltensten Fällen vorkommen dürfte. Hiernach wird aus einer genau gewogenen Menge reinen Kaliumdichromates mit Salzsäure in einer Kohlensäureatmosphäre Chlor entwickelt, das auf das reine Morphin einwirkt unter Bildung von Salzsäure, bis sämtlicher Wasserstoff des Morphins verbraucht ist, der Rest des Chlors macht dann aus einer vorgelegten Jodkaliumlösung Jod frei. Aus der Differenz zwischen dem aus einem blinden Versuch mit der gleichen Menge Kaliumdichromat erhaltenen bzw. berechneten Chlor und dem nachher bei der Morphinbestimmung in Freiheit gesetzten Jod läßt sich dann das vorhandene Morphin berechnen[3]). Das Verfahren ist wohl möglich, aber überflüssig: denn wenn man das Morphin erst so weit hat, daß es rein ist, kann man es einfach zur direkten Wägung bringen und braucht diesen umständlichen Bestimmungsgang nicht.

3. Jodometrische Säuretitrierung.

Eine anders geartete Methode der Alkaloidbestimmung ist die jodometrische Säuretitrierung. Diese Methode empfiehlt sich besonders dann[4]), wenn die Alkaloide in mehr oder weniger gefärbtem Zustande isoliert worden sind, so daß die Erkennung des Farbenumschlags des Indikators beim Titrieren des Alkaloides auf alkalimetrischem bzw. acidimetrischem Wege auf Schwierigkeiten stößt. Schon der Altmeister der Maßanalyse, Mohr, wies auf die praktische Anwendung der Methode hin und Kjeldahl benutzte sie bei seinen Stickstoffbestimmungen zur Rücktitration der zur Bindung des Ammoniaks vorgelegten Schwefelsäure. Die Methode beruht auf der Umsetzung von Kaliumjodat und Kaliumjodid. Wirkt auf eine neutrale Lösung dieser Salze Säure ein, so

[1]) Franke, Apoth.-Ztg. 1908, 309.
[2]) Rammstedt, Apoth.-Ztg. 1907, 1067.
[3]) Holdermann, Pharm. Zentralhalle 1889, S. 579.
[4]) Beckurts, Festschrift des Deutschen Apotheker-Vereins zur 25. Hauptversammlung, S. 191.

wird Jod in Freiheit gesetzt und zwar eine der Säure äquivalente Menge, nach der Formel $KJO_3 + 5KJ + 3H_2SO_4 = 3K_2SO_4 + 3H_2O + J_6$. Für schwache Säuren ist die Reaktion nicht anwendbar, da dann die Umsetzung nicht quantitativ verläuft, auf der anderen Seite ist aber auch schon die Kohlensäure der Luft imstande, aus dem Jodid-Jodatgemisch Jod zu entbinden, so daß deren Einwirkung möglichst auszuschalten ist. Sonst ist aber im allgemeinen die Methode recht zuverlässig. Mit Beziehung auf das oben Gesagte läßt sich speziell zur Bestimmung der Alkaloide nur die Schwefelsäure gebrauchen, da nur diese die Alkaloide völlig zu binden und die Reaktion vollständig zu machen vermag. Salze von schwächeren Säuren, die mit der Schwefelsäure reagieren könnten, sind daher vorher zu entfernen. A. Christensen[1]) hat in einer sehr beachtenswerten Arbeit mit dieser Methode eine ganze Anzahl Alkaloide (China-, Opium-, Strychnosalkaloide u. a. m.) ihrer Menge nach bestimmt und beachtenswerte Ergebnisse erzielt. Er arbeitete in der Weise, daß das Alkaloid genau gewogen und in einer bestimmten Menge $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure unter Zugabe von Weingeist gelöst wurde. Hierzu wurde dann eine Lösung von jodsaurem Kalium und Jodkalium hinzugesetzt, worauf Jod in Freiheit gesetzt wurde, und zwar soviel, als dem Quantum $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure entsprach, das nicht zur Bindung des Alkaloides als Alkaloidsulfat benötigt worden war. Mag nun das Jod frei sein, mag es als Perjodid mehr oder weniger lose an das Alkaloid gebunden sein, in der weingeistigen Lösung wird es jedenfalls nicht gefällt und läßt sich bequem mit Natriumthiosulfat bis zum Verschwinden der durch das Jod bedingten Gelbfärbung titrieren. Der Uebergang von Gelb zu Farblos trat stets mit genügender Schärfe ein, so daß es in der Regel möglich war, mit der Genauigkeit von 1—2 Tropfen $^1/_{10}$-N.-Natriumthiosulfatlösung zu titrieren, welchem Umstande hier besondere Wichtigkeit beizumessen ist, als die Molekulargewichte der Alkaloide sehr hohe sind und eine geringe Abweichung schon einen großen Fehler verursachen kann. Die Methode läßt sich bei fast allen Alkaloiden anwenden. Ausnahmen wurden bisher bei Pilocarpin und Narcotin festgestellt, wo es aber durch Abänderung der Versuchsbedingungen gleichfalls gelang, brauchbare Resultate zu erzielen. Dagegen versagte die Methode bei der Bestimmung von Coffein und Theobromin, welche aber als Alkaloide nicht anzusehen sind. Näheres siehe aus der folgenden Zusammenstellung der von Christensen geprüften Alkaloide.

a) China-Alkaloide.
   α) 2 g Chinin
   β) 2 g Chinidin
   γ) 2 g Cinchonin
   δ) 2 g Cinchonidin

wurden in je 150 ccm $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure gelöst und mit Wasser auf 200 ccm aufgefüllt. Davon wurden wieder je 10 bzw. 20 bzw. 40 ccm mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt und 50 ccm Weingeist hinzugegeben, dann mit Jodkaliumlösung (1 : 15) und Kalium-

[1]) Chem.-Zeitg. 1890, S. 1346.

jodatlösung (1 : 25) versetzt und mit Natriumthiosulfat titriert. Es wurden rund 100% der Alkaloide wiedergefunden.

Die Titration in saurer wässeriger Lösung (ohne Weingeist) erfordert einen Ueberschuß von Natriumthiosulfat, um den gebildeten Perjodidniederschlag in Lösung zu bringen, der allerdings bei vorsichtigem Arbeiten — sofortiges Titrieren des Perjodids unter Schütteln — nur unbedeutend ist. Der Ueberschuß läßt sich mit $^1/_{10}$-N.-Jodlösung bzw., was hier beim Vorhandensein von Kaliumjodat und Kaliumjodid dasselbe ist, mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure zurücktitrieren. Hierbei findet man jedoch die Alkaloidmenge zu hoch. Stärkelösung ist hier gleichfalls als Indikator nicht anwendbar. Christensen hat im Anschluß an die Untersuchungen von Jörgensen[1]) über den Herapathit festgestellt, daß beim Arbeiten in wässeriger Lösung die entstandenen Perjodidniederschläge einen größeren oder geringeren Teil von Acidperjodiden enthalten, je nach der Menge der angewendeten Schwefelsäure, und die hierzu erforderliche Menge überschüssiger Schwefelsäure entzieht sich der Reaktion mit Kaliumjodid und Kaliumjodat, so daß zu wenig freies Jod entsteht und zu wenig Natriumthiosulfat zur Rücktitration gebraucht wird, und dadurch letzten Endes die Alkaloidmenge zu hoch ausfällt. Arbeitet man dagegen in weingeistiger Lösung, dann tritt die ganze Menge der Schwefelsäure in Reaktion mit dem Kaliumjodid und Kaliumjodat und die Umsetzung geschieht quantitativ.

b) Opium-Alkaloide.
α) Morphin
β) Codein.

Beide lassen sich sowohl in wässeriger wie weingeistiger Lösung titrieren und geben die Bestimmungen gute Resultate. Bei Morphin ist vorsichtigerweise Kaliumjodat zuletzt zuzugeben, um nicht Reduktion desselben durch Morphin herbeizuführen.

β) Narcotin.

Die Methode gibt bei Narcotin nur richtige Resultate, wenn beim Titrieren die Flüssigkeit bis auf -5^0 abgekühlt wird, da sonst Dissoziation des gebildeten Narcotinsulfates eintritt und die Ergebnisse zu niedrig ausfallen. Für Narcotin erscheint diese Methode daher zu umständlich.

c) Strychnos-Alkaloide.
α) Brucin
β) Strychnin.

Die Bestimmungen liefern gute Ergebnisse, nur ist hier nicht erst mit Wasser zu verdünnen (siehe bei Chinin), sondern sofort mit der entsprechenden Menge Weingeist aufzufüllen, da in der gewöhnlichen wasserreicheren Mischung die Perjodide zur Ausscheidung neigen.

d) Pilocarpin

ist in wässeriger Lösung zu titrieren, da Pilocarpinsulfat in weingeistiger Lösung dissoziiert wird und unrichtige Resultate ergibt.

[1]) Journal für praktische Chemie 1876, 14, 241.

e) Belladonna-Alkaloide.
α) Atropin
β) Hyoscyamin.

Die Bestimmungen liefern in weingeistiger Lösung gute Ergebnisse.

f) Coffein und Theobromin

lassen sich weder in weingeistiger noch in wässeriger Lösung nach dieser Methode bestimmen, da ihre Sulfate in der Lösung zersetzt werden und man beim Rücktitrieren die ganze zugesetzte Säuremenge wiederfindet.

Nun ist, wie eingangs erwähnt, diese Methode besonders dann anzuwenden, wenn das aus den Drogen oder deren Präparaten isolierte Alkaloid nicht farblos ist und diese Färbung beim alkalimetrischen Verfahren den Farbenumschlag des Indikators nicht mit der wünschenswerten Schärfe erkennen läßt. Diese Färbung stört natürlich auch beim Jodsäureverfahren, ist aber solange bedeutungslos, als in wässeriger Lösung gearbeitet werden und Stärkelösung als Indikator zugesetzt werden kann, die durch den Umschlag von Blau in Gelb leicht den Endpunkt angibt. Liegen aber Alkaloide vor, die sich nur in alkoholischer Lösung titrieren lassen, dann ist ein Titrieren in dieser Weise nicht möglich und kann die Färbung der isolierten Alkaloidlösung stören. Dem hat Christensen (a. a. O.) abgeholfen, indem er das ausgeschiedene Jod titrierte, bis nur noch wenig Jod vorhanden war, dann etwas Benzol zusetzte und damit den Rest des Jods ausschüttelte. Die Benzoljodlösung, die eine Mischung mit der Flüssigkeit nicht einging, reagierte nun mit dem Natriumthiosulfat erst, nachdem alles Jod in der weingeistig-wäßrigen Lösung gebunden war, und nun war der Farbenumschlag im Benzol von Braun zu Farblos bzw. ganz schwach Hellgelb deutlich zu erkennen. Daß etwas Farbstoff von der gefärbten Alkaloidlösung mitunter in das Benzol übergeht, ist nicht zu vermeiden, stört aber nicht weiter. Im übrigen läßt sich durch Zugabe eines weiteren Kubikzentimeters $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure und entsprechende Rücktitration mit $^1/_{10}$-N.-Natriumthiosulfat leicht eine Kontrolle ausüben. Schwefelkohlenstoff und Petroläther als Ersatz des Benzols sind nicht zu empfehlen, da sie der weingeisthaltigen Flüssigkeit das Jod nicht zu entziehen vermögen. Dies ist erst nach Zusatz der gleichen Menge Wassers möglich, hat aber wiederum den Nachteil, daß die Ausscheidung einer wenn auch nur geringen Menge Perjodid nicht zu vermeiden ist und dadurch, abgesehen davon, daß der zwischen den beiden Flüssigkeitsschichten hängende Perjodidniederschlag beim Titrieren stört, die Jodmenge etwas zu niedrig gefunden wird. Demgegenüber hat Petroläther wieder die Annehmlichkeit, keine Farbstoffe aufzulösen und demnach einen sehr scharfen Umschlag zu ermöglichen.

Das Jodsäurebestimmungsverfahren läßt sich also nach diesen Ergebnissen nicht so ohne weiteres verallgemeinern, liefert aber doch bei einzelnen Alkaloiden bei Innehaltung der erforderlichen Versuchsbedingungen ganz gute Resultate und läßt sich zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden verwenden, besonders wenn die Alkaloide in gefärbtem Zustande vorliegen und die Alkalimetrie

naturgemäß versagt. Man kann dies Verfahren auch zur Doppel- und damit Kontrollbestimmung auswerten, indem man die isolierten Alkaloide erst wägt (gewichtsanalytische Bestimmung) und dann mit $^1/_{10}$-N.-Schwefelsäure, Kaliumjodat, Kaliumjodid und Natriumthiosulfat titriert (maßanalytische Bestimmung). Diese beiden Bestimmungen dürfen dann in ihren Ergebnissen nur wenig voneinander abweichen, indem die maßanalytische Bestimmung etwas niedrigere Werte liefern wird als die gewichtsanalytische.

Ausführbar ist die Jodsäurebestimmungsmethode auch dann, wenn Alkaloide mit Hilfe von Pikrinsäure quantitativ bestimmt werden. Richter[1]) läßt z. B. bei seiner Bestimmung des Chinins mit Hilfe von Pikrinsäure (siehe weiter unten) den Ueberschuß der zugesetzten Normalsäure, um einen scharfen Farbenumschlag zu erhalten, mit Hilfe von Kaliumjodat — Kaliumjodid, Natriumthiosulfat und Stärkelösung zurücktitrieren. Hier liegt die Schwierigkeit, die er umgehen will, nicht wie sonst, in der Färbung des isolierten Alkaloids, sondern in der gelben Färbung der benutzten Pikrinsäure, wodurch die Rücktitration mit Lauge auf alkalimetrischem Wege illusorisch wird.

Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß das Jodsäureverfahren sich als allgemeine Methode zur Bestimmung von Alkaloiden nicht durchsetzen wird, wohl aber als Ersatz- oder Hilfsmethode, wenn in gewissen Fällen andere erprobtere Verfahren versagen.

4. Maßanalytische Fällungsverfahren.

a) Titration mit Mayer's Reagens.

Auf ähnliche Weise wie mit der bereits früher beschriebenen Wagner'schen Jodlösung lassen sich auch Alkaloide mit Hilfe von Ferdinand F. Mayer's Reagens bestimmen. O. Linde[2]) hat darüber eine ausführliche und sorgfältige Arbeit veröffentlicht, der auch die folgenden Angaben unter Berücksichtigung der dort gleichfalls angegebenen Literatur zum größten Teile entnommen sind. Mayer's Reagens ist eine Auflösung von 13.456 g Quecksilberchlorid und 49,8 g Jodkalium auf 1 Liter Wasser — eine Lösung von Quecksilberjodid-Jodkalium — und hat die Eigenschaft, mit Alkaloiden ähnliche Niederschläge zu geben wie Wagner's Reagens, wie das etwa folgende Formel veranschaulicht:

$$\text{Alkaloid} + \text{HCl} = \text{Alkaloid HCl}$$
$$\text{Alkaloid HCl} + \text{KJ} = \text{Alkaloid HJ} + \text{KCl}$$
$$\text{Alkaloid (HJ)}_m + (\text{HgJ}_2)_n = \text{Alkaloid (HJ)}_m\,(\text{HgJ}_2)_1$$

Für einige Alkaloide ist diese allgemeine Zusammensetzung ihrer Niederschläge mit Mayer's Reagens auch experimentell festgestellt worden, doch ist die jeweilige Zusammensetzung stets von den besonderen Versuchsbedingungen abhängig, wie weiter unten gezeigt wird.

---

[1]) Apoth.-Zeitg. 1915, S. 254.
[2]) Arch. d. Pharm. 1899, S. 175.

Die Niederschläge lassen sich sowohl in saurer wie neutraler und schwach alkalischer Lösung herbeiführen, doch sind wiederum Essigsäure und Ammoniak auszuschalten, weil diese lösend auf den Niederschlag einwirken. Ebenso beeinflussen auch Alkohol und Glycerin die Fällung, wie dieselbe überhaupt bedeutenden Schwankungen unterworfen ist. Einmal ist die Empfindlichkeit der Alkaloide gegen Mayer's Reagens schon bei der qualitativen Prüfung sehr verschieden; während Emetin z. B. noch in einer Lösung 1 : 250 000 gefällt wird, ist dies beim Coniin nur noch in einer Lösung 1 : 1000 der Fall. Dann ist der Wirkungswert der Mayer'schen Lösung gegen Alkaloide sehr abhängig von dem Säuregehalt bzw. der Neutralität der Lösung, und, wie eben gesagt, auch von der Konzentration insofern, als z. B. nach O. Linde 1 ccm $^1/_{40}$-N.-Mayer'scher Lösung einer Atropinlösung (1 : 200) zugesetzt 0,0097 g wasserfreiem Alkaloid entspricht, derselben Lösung (1 : 330) dagegen hinzugefügt 0,00829 g und schließlich (1 : 660) nur noch 0,00725 g. Manche Alkaloide werden wieder nur in stark saurer Lösung, manche wieder nur im Ueberschuß von Mayer's Reagens einigermaßen vollständig gefällt, während sich einige wieder im Ueberschuß des Fällungsmittels auflösen, andere sich auch in wässeriger oder saurer wässeriger Flüssigkeit wieder teilweise lösen; flüssige Alkaloide werden nur mangelhaft gefällt, ferner ist auch von Einfluß, ob man das Reagens langsam oder sofort die ganze erforderliche Menge zulaufen läßt. Es leuchtet daher ein, daß für die einzelnen Alkaloide der jeweilige Wirkungswert der Mayer'schen Lösung erst festgestellt werden mußte, daß auch auf die Konzentration usw. der einzelnen Alkaloidlösungen Bedacht zu nehmen war und danach dann entsprechende Korrekturen anzubringen waren.

Das Titrieren der Alkaloide nach Mayer geschieht in der Weise, daß man aus einer Bürette zu einer Alkaloidlösung möglichst bekannter Konzentration so lange Mayer's Reagens zulaufen läßt, bis ein nach dem Absitzen des Niederschlages herausgenommener klarer Tropfen der Lösung mit einem Tropfen von Mayer's Reagens auf einem Uhrglas auf schwarzem Untergrund keine Trübung mehr erkennen läßt. Eine Modifikation dieser Art des Titrierens hat Kippenberger[1]) angewandt, indem er die Endreaktion mit Schwefelammon ausführt und dazu 1 bis 3 Tropfen der Reaktionsflüssigkeit durch einen Filtrierpapierstreifen in einen zweiten darunter befindlichen Streifen filtrieren läßt. Den zweiten Streifen befeuchtet er vom Rande her mit Schwefelammoniumlösung, wodurch bei Ueberschuß von Mayer's Reagens Schwarzfärbung eintritt. Diese Art erscheint bequem in seiner Anwendung, ist aber, wie Linde gezeigt hat, mit Fehlerquellen (Materialverlust, erforderliche Anbringung einer Korrektur infolge nicht genügender Empfindlichkeit) behaftet und unzweckmäßig.

Arbeitet man mit Alkaloiden, deren Fällung einen Ueberschuß von Mayer's Reagens erfordert, so läßt sich der Ueberschuß zurücktitrieren mit Hilfe von Silbernitrat und Kaliumchromat als Indikator; zu einwandfreien Ergebnissen kann aber auch die Rücktitrierung aus den obengenannten Gründen nicht führen.

[1]) Zeitschrift für analyt. Chem. 1895, S. 325.

Ebenfalls von zweifelhaftem Werte ist die von Gordin[1]) angeregte Modifikation des Mayer'schen Verfahrens, die von der Voraussetzung ausgeht, daß auch der mit Mayer's Lösung erzeugte Alkaloidniederschlag stets eine gleichbleibende Menge Jodwasserstoffsäure enthält und nur der Gehalt an HgJ_2 schwankt (vgl. dazu die quantitative Bestimmung der Alkaloide mit Jodjodkaliumlösung). Wird nun das isolierte Alkaloid in überschüssiger Normalsäure gelöst und mit Mayer's Lösung gefällt und filtriert, so enthält das Filtrat noch diejenige Menge freier Säure, die nicht zur Neutralisation bzw. Fällung des Alkaloides benötigt worden ist, die sich nunmehr also bei der Abwesenheit des Alkaloides leicht mit Lauge und Phenolphthalein als Indikator zurücktitrieren läßt. Durch Differenzrechnung findet man dann den Alkaloidgehalt. Diese Abänderung kann aber gleichfalls die der Methode anhaftenden allgemeinen Mängel nicht beseitigen und hat sich nicht durchzusetzen vermocht, ebenso wie auch ein weiterer Verbesserungsvorschlag, der einen komplizierten Vier-Trichterapparat[2]) zur Beschleunigung des Verfahrens vorsah, keinen Anklang gefunden hat.

Eine Verbesserung hat noch G. Heikel[3]) zu erreichen versucht, indem er an die Stelle der direkten Titration eine Restmethode setzte. Das Alkaloid wird mit einem bekannten Ueberschuß Mayer'scher Lösung gefällt, das Quecksilber des Ueberschusses durch Zusatz einer bekannten Menge Cyankalium in reaktionsunfähiges Quecksilbercyanid umgewandelt und der Rest an Cyankalium mit Silbernitrat zurücktitriert. Doch machen sich auch hier die bereits oben erwähnten Schwierigkeiten bemerkbar und müssen zum Beispiel, um brauchbare Resultate zu erhalten, auch hier bestimmte Konzentrationen innegehalten werden. Die Fehlergrenzen wurden von 2—12% (Mittelwerte) gefunden. Der Autor hebt daher selbst hervor, daß die Alkaloidbestimmungen nach dieser modifizierten Methode keine genauen Resultate zu liefern vermögen. Gadamer[4]) kommt bei der Beurteilung der Heikel'schen Abänderung zu dem Ergebnis, daß die Differenzen zwischen Theorie und Praxis auch dann noch so erheblich sind, daß er, wenn nun einmal schon aus besonderen Gründen die Titration mit Mayer's Lösung nicht zu umgehen ist, er der Titration in der ursprünglichen Form den Vorzug gibt.

Zu all den genannten Fehlerquellen der Mayer'schen Methode, zu denen noch die Unannehmlichkeiten der Tüpfelmethode hinzukommen, gesellt sich nun noch eine Schwierigkeit, die eintritt, wenn man die Mayer'sche Lösung zur Bestimmung von Alkaloiden in Pflanzenauszügen, Tinkturen, Extrakten usw. praktisch anwenden will, indem hierbei durch Mayer's Lösung, ebenso wie bei der Anwendung von Jodjodkalium als Fällungsmittel, außer den Alkaloiden auch Proteinkörper (Cholin), Farbstoffe usw. mitgefällt werden, die manchmal ganz beträchtliche Differenzen herbeiführen und die Werte viel zu hoch ausfallen lassen.

[1]) Berliner Berichte 1899, S. 2871.
[2]) T. C. J. Bird, l'Union pharm. 1892, No. 10.
[3]) Chem.-Zeitg. 1908, S. 1149.
[4]) Lehrbuch der chemisch. Toxikologie 1909, S. 497.

Vergegenwärtigt man sich noch einmal kurz all die Schwierigkeiten und Mängel der Mayer'schen Methode, die auch schon Mayer selbst und später Dragendorff erkannt haben und die auch weiterhin in einer recht umfangreichen Literatur darüber ihren Ausdruck gefunden haben, so wird man ohne weiteres dem Urteile beipflichten können, das Beckurts[1]) auf der 25. Hauptversammlung des Deutschen Apotheker-Vereines wie auch in seinem Lehrbuch der analytischen Chemie S. 326 gefällt hat, woselbst er sagte, daß diese Methode auch mit den vorgeschlagenen verschiedenen Verbesserungen nicht brauchbar sei bzw. unzuverlässige Werte liefere. Dasselbe sagt auch O. Linde (a. a. O.), indem er den Wert dieser Alkaloidbestimmung als illusorisch bezeichnet und rät, diese Methode gänzlich zu verlassen. Auch Keller[2]) kommt gelegentlich der Nachprüfung des Mayer'schen Verfahrens bei einer Wertbestimmung der Ipecacuanhawurzel zu dem schließlichen Ergebnis, daß die Methode nicht brauchbar ist, und der von Beckurts eingeführten Titration mit Normalsäure ganz entschieden der Vorzug zu geben ist.

Trotzdem die Ungenauigkeit der Methode bekannt war, haben sich doch einzelne ausländische Arzneibücher (Schweiz. Holland) wie auch Fabrikantenkreise dieselbe bei der Prüfung ihrer Präparate zu eigen gemacht, wenigstens in früheren Jahren, was allerdings etwas verwunderlich erscheint und vielleicht nur dadurch zu erklären ist, daß es den interessierten Kreisen nicht so sehr auf eine exakte Bestimmung der Alkaloide ankam, als vielmehr, daß eine bestimmte mittels Mayer'scher Lösung noch erkennbare Mindestmenge von Alkaloid vorhanden war.

Erwähnt möge hier noch werden das Verfahren von Grandval und Lajoux[3]), die bei der Bestimmung von Alkaloiden, in Pflanzenpulvern beispielsweise, diese letzteren perkolieren, im Perkolate die Alkaloide in Sulfate überführen und diese mit Mayer's Lösung fällen. Die ausgefällten Alkaloidniederschläge werden alsdann mit Cyankalium und Natronlauge zersetzt und die freien Alkaloide nach einer Behandlung mit Säure und Alkali mit Aether ausgeschüttelt. Die Mayer'sche Lösung dient hier nicht zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide, sondern lediglich als Mittel zur Reinigung und Isolierung derselben.

b) Titration mit Phosphormolybdänsäure (und Kieselwolframsäure).

Eine ähnliche wie die soeben abgehandelte Mayer'sche Methode zur Bestimmung von Alkaloiden ist die Bestimmung mit Phosphormolybdänsäure. Dieses Reagens wurde erstmals 1857 von Sonnenschein[4]) eingeführt und ist auch nach ihm als Sonnenschein'sches Reagens bezeichnet worden. Zur Herstellung des Reagenses fällt er molybänsaures Ammoniak mit phosphorsaurem Natrium. Der erhaltene gelbe Niederschlag wird sorgfältig ausgewaschen, in Wasser fein verteilt und mit kohlen-

[1]) Festschrift des Deutschen Apotheker-Vereins S. 168.
[2]) Schweizer. Wochenschrift für Pharmazie 1893, S. 470, 485.
[3]) Apoth.-Zeitg., Rep. 1891, S. 90—91.
[4]) Annalen der Chemie u. Pharmazie, Bd. CIV, 1857, S. 45.

saurem Natrium unter Erwärmen in Lösung gebracht. Die Lösung wird nun verdampft, zur Vertreibung etwa noch vorhandenen Ammoniaks geglüht und das Glühen nach dem Befeuchten mit Salpetersäure noch einmal wiederholt, um etwa reduzierte Molybdänsäure wiederherzustellen. Das erhaltene geglühte Salz wird nunmehr mit Wasser erwärmt, mit Salpetersäure stark angesäuert und auf 10 Teile Gesamtlösung gebracht. Die Lösung stellt jetzt eine goldgelbe Flüssigkeit dar, die möglichst geschützt vor Ammoniakdämpfen aufzubewahren ist.

Die Phosphormolybdänsäure gibt mit Alkaloiden noch in sehr starker Verdünnung Niederschläge, so z. B. bringt 0.000071 g Strychnin noch in 1 ccm Reagens eine sehr deutliche Fällung hervor. In den gewöhnlichen Lösungsmitteln, Wasser, Alkohol, Aether, verdünnten Säuren sind die Niederschläge unlöslich oder nur sehr schwer löslich, am unlöslichsten erwiesen sie sich in verdünnter Salpetersäure. Sonnenschein hat nun darauf fußend eine Methode ausgearbeitet zur Bestimmung von Alkaloiden, benutzt aber hierbei die Phosphormolybdänsäure lediglich als Mittel zur Ausfällung und Isolierung der Alkaloide, während er die eigentliche Feststellung der Alkaloidmengen nach wiederholter Reinigung der Alkaloide auf gravimetrischem Wege vornimmt und damit auch günstige Resultate erzielt. Auf gleiche Weise arbeitete auch F. Bley[1]), der Sonnenschein's Methode zur Bestimmung des Aconitins in den Aconitwurzeln empfiehlt. Es lag natürlich nahe, die Phosphormolybdänsäure ebenso wie die Mayer'sche Lösung zur maßanalytischen Bestimmung der Alkaloide heranzuziehen, doch machte sich auch hier sofort der Uebelstand bemerkbar wie beim Titrieren mit Mayer's Reagens, daß die Niederschläge keine konstante Zusammensetzung besaßen und je nach den Versuchsbedingungen anders ausfielen. Es würde zu weit und zu Wiederholungen führen, diese verschiedenen Einflüsse hier von neuem aufzuzählen, im großen Ganzen gilt auch für die Phosphormolybdänsäure das bereits an anderer Stelle für Mayer'sche Lösung Gesagte. Gleichwohl hat Zinnofsky[2]) Strychnin und Coniin mit einer eingestellten Phosphormolybdänsäurelösung bestimmt und will damit befriedigende Resultate erzielt haben, indes andere Autoren[3]) beim Titrieren des Coniins mit demselben Reagens keine guten Ergebnisse erhielten. Ebenso erging es Poehl[4]), der bei der Bestimmung des Pilocarpins mit Phosphormolybdänsäure nur annähernd richtige Resultate erlangt hatte. Es ist eben auch hier wiederum noch zu beachten, daß durch das Reagens in den Pflanzenauszügen nicht bloß die Alkaloide, sondern auch Farbstoffe, Ammoniumsalze und andere amidische Substanzen usw. niedergeschlagen werden, worauf auch schon Sonnenschein in seiner eingangs erwähnten Arbeit hinweist und dem

[1]) Arch. d. Pharm. 1865.

[2]) Die quantitative Bestimmung des Emetins, Aconitins und Nicotins, Diss., Dorpat 1872.

[3]) Wittstein's Vierteljahresschrift 1872, Bd. 21, S. 549.

[4]) Untersuchung der Blätter von Pilocarpus pinnatifolius, St. Petersburg 1879.

auch Dragendorff[1]) Ausdruck gab, als er diese Art der Bestimmung der Alkaloide mit Phosphormolybdänsäure eben deshalb für bedenklich ansah, da hierbei auch Nichtalkaloide mit als Alkaloide berechnet werden könnten. Späterhin hat wiederum Snow[2]) versucht, verschiedene Alkaloide mit Sonnenschein's Reagens zu titrieren, er findet aber auch, daß die Niederschläge nicht konstant zusammengesetzt seien und kommt letzten Endes wieder darauf zurück, daß brauchbare Resultate nur bedingungsweise und unter Anbringung von Korrektionstabellen zu erhalten seien.

So finden wir denn auch in der weiteren Literatur die Phosphormolybdänsäure sehr oft als vorzügliches, weil äußerst scharfes Reagens auf Alkaloide für die qualitative Prüfung angeführt, seine Einführung jedoch für die quantitative Bestimmung auf maßanalytischem Wege ist wegen der ihr anhaftenden großen Mängel nicht möglich. O. Linde[3]) schreibt daher auch, daß das Verfahren zur Alkaloidbestimmung nicht brauchbar sei und auch nicht wert sei, nachgeprüft zu werden. Ebenso urteilt Rammstedt[4]) in einer Zusammenstellung der Alkaloidbestimmungsmethoden, daß die Phosphormolybdänsäuremethode keinen Anspruch auf Genauigkeit machen kann, und einige Jahre später schreibt Gadamer[5]), daß die Fällungsmethode, die auf der Verwendung von Phosphormolybdänsäure beruht, weniger oder jedenfalls nicht mehr leistet als die bereits als ungenau und unbrauchbar befundene Mayer'sche Methode.

Einer anderen komplexen Säure, der Kieselwolframsäure, soll hier anschließend noch gedacht werden, die Heiduschka und Wolf[6]) wohl als erste soeben für die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide gebraucht haben. Als Maßflüssigkeit benutzen sie eine Kieselwolframsäurelösung, die mit Natronlauge und Methylrot als Indikator eingestellt ist. Sie fällen die Alkaloide (vgl. Abschnitt A, 2 a dieser Arbeit) mit einem geringen Ueberschuß an Kieselwolframsäure und titrieren im Filtrat von dem gut ausgewaschenen Niederschlage den Ueberschuß an Silicowolframsäure mit Natronlauge und Methylrot als Indikator zurück. Genaue Resultate lassen sich auch hier nur mit Einschränkungen erzielen, so dürfen z. B. auch hier Eiweißstoffe usw. nicht zugegen sein, da diese ebenfalls mit Kieselwolframsäure gefällt werden. Ob die Methode brauchbar ist, muß erst noch erwiesen werden.

c) Titration mit Ferrocyankalium.

Einige Pflanzen enthalten mehrere Alkaloide nebeneinander, die sich aber durch die Art und Stärke ihrer Wirkung voneinander unterscheiden. Es leuchtet daher ein, daß es in solchen Fällen

---

[1]) Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzenteilen §§ 175 ff.
[2]) Pharm. Era 1888, 380 bzw. Pharm. Zentralhalle 1889, S. 14.
[3]) Arch. d. Pharm. 1899, S. 184.
[4]) Apoth.-Zeitg. 1907, S. 1082.
[5]) Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1909, S. 498.
[6]) Schweizerische Apoth.-Zeitg. 1920, S. 230.

von großem Interesse ist, neben der Gesamtmenge der vorhandenen Alkaloide auch das Verhältnis der einzelnen Alkaloide zueinander zu ermitteln. Ist die Bestimmung der Gesamtmenge nach dem einen oder anderen Verfahren relativ einfach, so ist die Feststellung der Einzelalkaloidmengen ungleich schwieriger, da infolge der großen Aehnlichkeit der Alkaloide sich dieselben zu Lösungsmitteln meistens gleichmäßig verhalten, d. h. in dasselbe beide übergehen oder auch beide von demselben nicht gelöst werden. Mit der etwaigen größeren oder geringeren Löslichkeit des einen oder anderen Bestandteils des Alkaloidgemisches in verschiedenen Lösungsmitteln ist meistens auch nicht viel zu erreichen. Man isoliert daher die Alkaloide gewöhnlich zuerst einmal gemeinsam und sucht sie dann durch geeignete Hilfsmittel voneinander zu trennen. Praktischerweise verbindet man dies gleichzeitig mit einer quantitativen Bestimmung der Einzelalkaloide. So hat man versucht, bei der Wertbestimmung der Brechnüsse die in diesen enthaltenen beiden Alkaloide Brucin und Strychnin nebeneinander zu bestimmen, da dem Strychnin die weitaus wertvolleren Eigenschaften in bezug auf seine Wirksamkeit zufallen, ja man hat sogar im Hinblick darauf die Forderung aufgestellt, die Droge lediglich nach ihrem Strychningehalt zu bewerten. Die verschiedensten Methoden zur Trennung und Bestimmung dieser beiden Alkaloide sind nun in Vorschlag gebracht worden. Auf die Beobachtung hin, daß Strychnin aus saurer Lösung durch überschüssiges Ammoniak ausgeschieden wurde, Brucin dagegen nicht, versuchte man beide mittels Ammoniak zu trennen. Leider ergab die Praxis, daß die Bedingungen, die für Einzellösungen der Alkaloide zutrafen, auf Gemische beider nicht anwendbar waren[1]). Auch die Eigenschaft des Benzins, Brucin weit leichter zu lösen als Strychnin und mit ersterem übersättigte Lösungen zu bilden, wurde mit wenig Erfolg zu einer Trennung herangezogen. Ebensowenig konnte Dragendorff die von Wittstein empfohlene sogenannte Oxalatmethode als geeignet befinden, die auf der verschiedenen Löslichkeit der Oxalate des Brucins und Strychnins in Weingeist beruhte. Dagegen empfiehlt Dragendorff, die Lösung beider Alkaloide mit Ammoniak zu versetzen, längere Zeit stehen zu lassen, das Ammoniak zu verdunsten, den Niederschlag beider Alkaloide abzufiltrieren, zu trocknen und mit absolutem Alkohol zu behandeln. Der Alkohol löst nun das Brucin, nicht aber das Strychnin. Da aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist (siehe die vorhergehende Ausführung), daß ein Teil des Brucins doch noch in Lösung bleiben könnte, muß auch das Filtrat vom Ammoniakniederschlage noch auf Brucin geprüft und eventuell mit Chloroform oder Benzin ausgeschüttelt werden. Dunstan und Short[2]) haben nun eine neue Bestimmungsmethode ausgearbeitet, die darauf fußt, daß aus einer schwefelsauren Lösung der beiden Alkaloide das Strychnin vollständig durch Ferrocyankalium ausgefällt wird, während Brucin in Lösung bleibt. Sie lösen das isolierte Alkaloidgemisch, dessen Menge 0,2 g nicht überschreiten

[1]) Dragendorff, Pflanzenanalyse S. 195/196.
[2]) Pharm. Journ. Transact. III, No. 694, S. 290.

darf, in 10 ccm 5%iger Schwefelsäure auf, verdünnen diese Lösung dann auf 175 ccm und geben zum Schluß noch 25 ccm 5%iger Ferrocyankaliumlösung hinzu, so daß das Gesamtvolumen also 200 ccm beträgt. Nach mehrfachem Umschütteln und drei- bis sechsstündigem Stehenlassen wird der entstandene Niederschlag von Ferrocyanstrychnin aufs Filter gebracht, mit ¼%iger Schwefelsäure nachgewaschen, bis das Filtrat keinen bitteren Geschmack mehr aufweist. Nun könnte man einfach das Ferrocyanstrychnin trocknen und wägen, doch ist dies nicht angängig, da sich dasselbe unter Einwirkung von Luft und Licht in Ferricyanstrychnin, freies Strychnin und Wasser zersetzt[1]). Dunstan und Short zersetzen daher den Niederschlag auf dem Filter sofort mit starkem Ammoniak und waschen das Filter mit Ammoniak und schließlich mit Chloroform nach. Die gesamte ammoniakalische Flüssigkeit wird nun mit Chloroform ausgeschüttelt, das das Strychnin aufnimmt und nach dem Verdunsten des Chloroforms wasserfrei und zur direkten Wägung fertig hinterläßt. Nunmehr wird das ursprüngliche saure Waschwasser von dem Ferrocyankaliumniederschlage mit dem Ammoniak übersättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt, das jetzt der Flüssigkeit das Brucin entzieht; dasselbe bleibt nach dem Verdunsten des Chloroforms zurück und kann nun gleichfalls direkt gewogen werden. O. Schweißinger[2]) hat diese Methode nachgeprüft, ist aber mit den Resultaten derselben nicht zufrieden, da er das Strychnin stets zu hoch, Brucin dagegen zu niedrig fand. Als Ursache hierfür ermittelte er, daß das Strychninferrocyanat stets noch mehr oder weniger Brucinferrocyanat enthielt, je nach dem Grade der Konzentration der Flüssigkeit und der Zeitdauer bis zum Abfiltrieren des Niederschlages. Um es gleich vorweg zu nehmen, haben auch Farr und Wright[3]) das Verfahren später nachgeprüft und gleichfalls gefunden, daß die Voraussetzung von Dunstan und Short, daß das Strychninferrocyanat vollständig und frei von Brucinferrocyanat mit Ferrocyankalium ausfalle, nicht zutrifft. Ob ihnen nun das damals schon bekannte und hierunter folgende Beckurts'sche Verfahren nicht bekannt gewesen ist oder ob sie ihre Prüfung nur mit Rücksicht auf die britische Pharmakopöe aufgenommen haben, haben sie jedenfalls zum Schluß die Folgerung gezogen, daß das Verfahren trotz seiner Ungenauigkeiten immerhin für die Praxis doch noch genau genug sei, wenn gewisse Bedingungen eingehalten würden, wobei sie unter anderem auch Wert legten auf die Konzentration.

Dieser letzteren Forderung hatten bereits Jahre vorher Beckurts und Holst[4]) Rechnung getragen, als sie trotz der Mängel des Dunstan- und Short'schen Verfahrens dieses zu einer brauchbaren Trennung und gleichzeitig maßanalytischen Be-

---

[1]) Haubner, Berichte der Deutsch. Chem. Gesellschaft XVIII, 1235.

[2]) Arch. d. Pharm. 1885, S. 609.

[3]) Jahresversammlung der British Pharmaceutical Conference; durch Chem.-Zeitg. 1900, S. 727.

[4]) Pharm. Zentralhalle 1887, S. 107 ff.

stimmung des Strychnins und damit auch Brucins ausbauten. Sie machten sich von den bisherigen Fehlerquellen unabhängig, indem sie einmal, wie schon erwähnt, die Konzentration der Alkaloidlösung auf 0,5—1% bemaßen und zweitens nur gerade so viel Ferrocyankaliumlösung zusetzten, als zur Fällung des Strychnins erforderlich war, also nicht mehr im Ueberschuß wie bisher. Daß damit eine maßanalytische Bestimmung des Strychnins Hand in Hand ging, ergab sich dann von selbst. Beckurts und Holst verfahren also in der Weise, daß sie eine stark salzsaure, etwa 0,5- bis 1%ige Gesamtalkaloidlösung solange mit einer volumetrischen Ferrocyankaliumlösung versetzen, bis eine filtrierte Probe mit Eisenchloridpapier Blaufärbung erzeugt. Die letztere Prüfung wird vorgenommen, indem das mit Eisenchlorid getränkte, nicht völlig trockne Filtrierpapier mit einem zweiten neutralen Filtrierpapierstreifen bedeckt wird und durch dieses obere Papier ein Tropfen der zu prüfenden Lösung auf das Eisenchloridpapier durchfiltriert wird. Es wird dadurch eine Reaktion des Ferrocyanstrychnins mit Eisenchlorid vermieden, das sonst ebenfalls Blaufärbung hervorrufen würde. Das Strychnin wird nach folgender Formel gefällt: $C_{21}H_{22}N_2O_2 + 4\,HCl + K_4Fe(Cu)_6 . 3\,H_2O = C_{21}H_{22}N_2O_2 . H_4Fe(Cu)_6 + 4\,KCl + 3\,H_2O$, oder mit anderen Worten: 244 Gewichtsteile Ferrocyankalium vermögen 334 Gewichtsteile Strychnin als saures Ferrocyanstrychnin zu fällen. Hiernach läßt sich dann aus der verbrauchten Anzahl Kubikzentimeter der volumetrischen Ferrocyankaliumlösung der Gehalt an Strychnin berechnen. Durch die von Beckurts und Holst bei diesem Verfahren geforderte Konzentration wird erreicht, daß die Reaktion zwischen Strychnin und Ferrocyankalium flott und quantitativ verläuft, andererseits wird durch das Fernhalten jeglichen Ueberschusses die gleichzeitige Ausfällung von Brucinferrocyanat vermieden. Von Beckurts und Holst in dieser Richtung hin angestellte Prüfungen haben die Richtigkeit dieser Tatsache auch ergeben, während ein aus einer Lösung von Strychnin und Brucin mit überschüssigem Ferrocyankalium gefälltes Strychninferrocyanat stets brucinhaltig war. Nachdem die Verfasser noch auf die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion zwischen Eisenchlorid und Ferrocyankalium und auf dementsprechend eventuell anzubringende Korrekturen hingewiesen haben, führen sie Beleganalysen an, die unter Verwendung einer Lösung von Ferrocyankalium durchgeführt sind, die 5,184 g im Liter enthält. Zuerst wurden die Gesamtalkaloide alkalimetrisch bestimmt, die bei diesen Operationen erhaltenen neutralen Alkaloidsalzlösungen wurden dann mit Salzsäure stark angesäuert, auf etwa je 10 ccm eingedampft und darin das Strychnin mit der obigen Ferrocyankaliumlösung bestimmt. 1 ccm Ferrocyankaliumlösung entspricht 0,0039746 g Strychnin, durch Differenzrechnung — Gesamtalkaloide minus Strychnin — findet man daraus auch den entsprechenden Brucingehalt. Beckurts und Holst einerseits, Kremel[1]) andererseits haben im Anschluß daran das Verhältnis von Strychnin und Brucin in den verschiedenen Strychnospräparaten bestimmt. Die Kremel'schen Versuche lieferten allerdings Ergebnisse, die

[1]) Pharm. Zentralhalle 1889, S. 574.

mit den von Beckurts in zahlreichen Untersuchungen gefundenen und befriedigenden Resultaten schlecht in Einklang zu bringen waren. Beckurts führt dies auf ungenügende Reinheit der Alkaloide zurück, die die Resultate beeinflußt, welche Ansicht durch spätere Arbeiten von Stöder[1]) gestützt wird, der bei Bestimmung der Strychnosalkaloide bzw. deren Trennung (mit Salpetersäure) seine hierbei zu hoch gefundenen Resultate ebenfalls auf ungenügende Reinigung der Alkaloide zurückführt und dies durch Titration derselben mit $^1/_{10}$-N.-Säure bestätigt findet. Dagegen findet auch Katz[2]), daß die nach seinem Verfahren ausgeführten Bestimmungen des Strychnins und Brucins recht gut übereinstimmten mit denen nach dem Beckurts'schen Verfahren ausgeführten, das er zur Ausführung von Kontrollanalysen benutzte.

Zur Bestimmung der Alkaloide in Strychnospräparaten müssen also die Alkaloide in großer Reinheit vorliegen, wodurch sich ein umständliches Reinigungsverfahren nicht umgehen läßt. Dieser Umstand wie auch die Tatsache, daß dem Verfahren auch die Uebelstände einer jeden Tüpfelmethode anhaften, haben wohl auch Veranlassung gegeben, daß der Schweizerische Apotheker-Verein[3]) die Methode als zu umständlich bezeichnet. Dies zugegeben, muß aber doch hervorgehoben werden, daß für diese Methode doch die allgemeinen Vorzüge sprechen, die stets eine maßanalytische Methode vor einer gewichtsanalytischen voraus hat, und daß bisher eine bessere und schnellere und dabei doch genaue Methode der Trennung und Bestimmung der beiden nebeneinander vorkommenden Alkaloide nicht gefunden werden konnte. Die Beckurts'sche Methode ist darum auch von Brühl[4]) zur Trennung und Bestimmung von Brucin und Strychnin in erster Linie empfohlen worden.

Der Vollständigkeit halber seien hier noch einige nach derselben Richtung gehende Versuche angeführt. So fällen Gordin und Prescott[5]) die Gesamtalkaloide durch Schütteln mit Ferrocyankalium, zersetzen dann das Gemisch von Brucin- und Strychninferrocyanat mit Zinksulfat, wobei nur Strychninferrocyanat sich mit Zinksulfat zu Strychninsulfat und Zinkferrocyanat umsetzt. Das Strychninsulfat wird dann mit Wagner's Jodlösung titriert. Die Fällung der Gesamtalkaloide steht direkt im Gegensatz zu der Methode von Dunstan und Short bzw. Beckurts, nach denen nur Strychnin durch Ferrocyankalium gefällt wird, andererseits ist auch die Titration mit Wagner's Jodlösung (siehe Abschnitt B, 2 dieser Arbeit) ungeeignet. Das Verfahren ist unbrauchbar. Andere Versuche gehen darauf hinaus, beide Alkaloide, mögen sie nun als Sulfate[6]) oder als Pikrate[7]) vorliegen, mit heißer Salpeter-

---

[1]) Apoth.-Zeitg. 1899, S. 179.
[2]) Arch. d. Pharm. 1898, S. 81.
[3]) Festschrift des Schweizerischen Apotheker-Vereins 1893.
[4]) Monographie der Pflanzenalkaloide, Braunschweig, Vieweg 1900, S. 259 (Sonderausgabe des VIII. Bd. von Roscoe-Schorlemer's Ausführliches Lehrbuch der Chemie).
[5]) Americ. Journal of Pharm. 1899, 1.
[6]) C. C. Keller, Autenrieth, Auffindung der Gifte, S. 184.
[7]) Gerock, Arch. d. Pharm. 1889, S. 158.

säure zu behandeln, dadurch das Brucin unter Bildung von Dinitrobrucin zu zerstören und nun das Strychnin bzw. dessen Pikrat allein auf geeignete Weise zur Wägung zu bringen. Stöder[1] gibt bei einer vergleichenden Bestimmung mit der Beckurtsschen und dieser Salpetersäuremethode der ersteren den Vorzug, und noch in letzter Zeit verwirft Jensen[2] die von der britischen Pharmakopöe 1914 vorgeschriebene Trennung von Brucin und Strychnin durch Nitrierung in der Wärme, da sie zu niedrige Resultate ergibt, weil das Strychnin hierbei stets durch eine gewisse Menge Strychninnitrat verunreinigt ist, das mit Chloroform sich nicht ausschütteln läßt.

d) Titration mit Pikrinsäure.

Martin Kleinstück[3] nahm Hager's Gedanken der Alkaloidbestimmung mittels Pikrinsäure (vgl. Abschnitt A, 2b dieser Arbeit) wieder auf, doch wandte er hierbei nicht wie Hager ein gewichtsanalytisches, sondern ein maßanalytisches Verfahren an. Daß sich Pikrinsäure maßanalytisch bestimmen läßt, ist bekannt. Man kann die Bestimmung alkalimetrisch, jodometrisch oder oxydometrisch ausführen[4]. Bei der alkalimetrischen Bestimmung ist jedoch bei der Titration der genaue Farbenumschlag mit Phenolphthalein schwer zu erkennen. Feder[5] z. B. verwendet 0,5—1 ccm einer Phenolphthaleinlösung 1 : 30 um brauchbare Resultate zu erzielen, während F. W. Küster[6] lieber mit Barytwasser und Lackmoid titriert, wobei der Farbenumschlag von Bräunlichgelb in Grün deutlich zu beobachten ist. Bei der jodometrischen Bestimmung ist als erschwerend in Betracht zu ziehen, daß die Pikrinsäure mit der Lösung von jodsaurem Kalium plus Jodkalium im Druckfläschchen längere Zeit im Wasserbade erhitzt werden muß, um eine quantitative Umsetzung herbeizuführen. Bei der oxydometrischen Methode wird als Oxydations- bzw. Reduktionsmittel Titantrichlorid angewandt. Abgesehen von der umständlichen Herstellungsweise der Normallösung ist das Arbeiten mit diesem Körper eine mißliche Sache, da sich das Titantrichlorid einmal an der Luft sehr leicht oxydiert, so daß stets im Kohlensäure- oder Wasserstoffstrome gearbeitet werden muß, dann aber auch, daß man für ein Erkennen des Endpunktes der Reaktion bisher einen einfachen allgemeinen Indikator nicht besitzt.

Bei der quantitativen Bestimmung der Chinaalkaloide ging nun Kleinstück davon aus, daß die Fällungen der Chinaalkaloide mit Pikrinsäure quantitativ erfolgten, und daß die entstehenden Niederschläge konstant zusammengesetzt waren, eine Tatsache, die schon Hager und auch Medin[7] festgestellt hatten. Kleinstück prüfte diese Angaben nach und fand die-

[1]) Nederl. Tijdschrift voor Pharm., Chemie en Toxikologie, Jan. 1889.
[2]) Pharm. Journal 1916, 27, 458.
[3]) Pharm. Zentralhalle 1912, S. 643.
[4]) Beckurts, Die Methoden der Maßanalyse 221, 277, 808.
[5]) Zeitschr. für Unters. der Nahrungs- u. Genußmittel 1906, 216.
[6]) Berliner Berichte 1894, 1101.
[7]) Zeitschrift f. anal. Chemie 11, 447.

selben bestätigt. Die Niederschläge der salzsauren Chinaalkaloide hatten eine der Formel Alkaloid . HCl . C_6H_2 . OH . $(NO_2)_3$ entsprechende Zusammensetzung. Zur Reinigung der Alkaloide aus dem ursprünglichen Alkaloidauszug bedient sich Kleinstück des Adsorptionsverfahrens, wodurch er die adsorbierbaren Stoffe (Kolloide) von den nicht adsorbierbaren (Krystalloiden) trennt. Zu diesem Zwecke wird der salzsaure Rindenauszug — die Lösung muß salzsauer sein, um den guten Verlauf der Adsorption zu gewährleisten, hat aber, wie später gezeigt wird, dadurch den Nachteil, daß die bei der späteren maßanalytischen Bestimmung benutzte Pikrinsäure nicht direkt mit Kalilauge und Phenolphthalein zurücktitriert werden kann — bis zur deutlich eintretenden Trübung „richtig" neutralisiert. Bei diesem Zeitpunkt reagiert aber die Lösung mit Lackmus noch stark sauer. Kleinstück sagt selbst, daß dieser Sättigungspunkt der Extraktlösung rein gefühlsmäßig zu finden sei, die Reaktion dürfe nicht stark sauer sein, andererseits darf die Neutralisation nicht zu weit getrieben werden, um nicht Alkaloide bei Gegenwart von Gerbsäure mitauszufällen. Kleinstück hat diese Schwäche wohl selbst erkannt, wenn er als weiteres Kriterium für eine „richtig" neutralisierte Lösung die nun folgende Fasertonerdeanfärbung anführt, die unten dann den intensivsten Farbton haben müsse. Diese richtig neutralisierte Lösung wird dann der Luftoxydation mittels Platinkupfertonerde und Rührwerk unterworfen, filtriert und bis zu einem bestimmten Volumen aufgefüllt. Nunmehr folgt die Adsorptionsanalyse, indem die Lösung durch ein mit gewachsener Fasertonerde beschicktes Röhrchen gegeben und unter bestimmten Anordnungen und Bedingungen filtriert wird. Ein aliquoter Teil des Filtrates wird dann mit einer bestimmten Menge einer $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäurelösung — es entspricht dies ungefähr einer gesättigten Lösung — versetzt, wodurch die Alkaloide quantitativ ausgefällt werden, während die sonst eventuell gleichfalls mitausfallenden Kolloide durch die Adsorptionsanalyse bereits beseitigt sind. Der Ueberschuß an Pikrinsäure kann hier nun nicht einfach alkalimetrisch oder jodometrisch zurücktitriert werden, da die ursprüngliche Extraktlösung eben nur richtig neutral ist, d. h. noch mehr oder weniger Salzsäure enthält, die nun auch mittitriert würde, andererseits ist auch die von Kleinstück zur Fällung benutzte Pikrinsäurelösung mit Hilfe von Salzsäure hergestellt. Zur Rücktitration wird daher der Niederschlag abfiltriert, ein aliquoter Teil des Filtrates mit einigen Kubikzentimetern Salzsäure und 50 ccm Titantrichloridlösung versetzt und zehn Minuten im Kohlensäurestrome gekocht. Nach dem Erkalten wird dann das überschüssige Titantrichlorid unter sorgfältiger Fernhaltung der Luft mit einer gleichfalls eingestellten Lösung von Eisenchlorid und Rhodankalium als Indikator bis zur bleibenden Rötung zurücktitriert. Die Reaktion geht nun folgendermaßen vor sich:

I. $C_6H_2OH.(NO_2)_3 + 18\,HCl + 18\,TiCl_3 = C_6H_2OH.(NH_2)_3 + 18\,TiCl_4 + 6\,H_2O$.

II. $TiCl_3 + FeCl_3 = TiCl_4 + FeCl_2$.

III. $FeCl_3 + 3\,KCNS = Fe(CNS)_3 + 3\,KCl$.

1 Molekül Pikrinsäure entspricht daher 18 Molekülen Titantrichlorid bzw. 18 Molekülen Ferrichlorid bzw. 18 Molekülen Eisen oder

229 Teile Pikrinsäure = 1008 Teile Eisen, d. h. 1 ccm $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäurelösung = 0,0504 g Eisen, entsprechend $\frac{1008}{20 . 1000}$ Teile Eisen.

Auf der anderen Seite entspricht 1 ccm $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäurelösung $= \frac{310}{20 . 1000}$ g Chinaalkaloide, wenn 310 als deren mittleres Molekulargewicht angenommen wird. Da die Reduktion mit Titantrichlorid nach Knecht[1]) bzw. Beckurts[2]) zweckmäßig mit einer 1%igen Lösung angestellt wird, andererseits 1 ccm $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäurelösung 0,0504 g Eisen entspricht, so werden die Lösungen, diesen Verhältnissen Rechnung tragend, vorteilhafterweise so eingestellt, daß 1 ccm der 1%igen (genau 1,39%igen) Titanchloridlösung = 1 ccm Eisenchloridlösung entspricht, die dann nicht mehr 0,0504, sondern 0,00504 g Eisen in 1 ccm enthält, und somit auch nur 0,1 ccm $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäurelösung äquivalent ist. Aus der Differenz der ursprünglich zugesetzten Menge Pikrinsäurelösung und der dem verbrauchten Eisenchlorid äquivalenten Menge Pikrinsäure läßt sich dann der Gehalt an Chinaalkaloiden leicht feststellen. Des Interesses wegen sei hier noch bemerkt, daß Kleinstück das mittlere Molekulargewicht der Chinaalkaloide mit 310 ansetzt, während das Deutsche Arzneibuch 309 angibt, daß er ferner das Atomgewicht von Fe mit rund 56 rechnet, während es genauer 55,85 beträgt, ein Faktor, der etwas ins Gewicht fällt, da im vorliegenden Falle diese Zahl noch mit 18 multipliziert wird, woraus sich, da 55,85 . 18 = 1005,3 ist, wiederum ergibt, daß 1 ccm $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäurelösung = 0,050265 Eisen ist und dementsprechend die Eisenlösung einzustellen wäre. — Für die Praxis ist diese Methode nicht geeignet, da sie zu langwierig und umständlich ist. Einmal erfordert die Luftoxydation und Adsorptionsanalyse zur Entfernung der Kolloide eine größere Apparatur, dann ist die Herstellung der „richtig" neutralisierten Extraktlösung doch etwas problematisch, da eine strenge Vorschrift hierfür nicht gegeben werden kann, dies vielmehr lediglich nach des Verfassers Angaben Gefühlssache ist, andererseits aber wieder nach demselben dies gerade der Kernpunkt der Adsorptionsanalyse ist. Ferner werden durch die Adsorptionsanalyse auch die amorphen Alkaloide (Chinioidin) nach Spezialversuchen Kleinstücks ebenfalls beträchtlich adsorbiert und entziehen sich der Berechnung. Möglicherweise ist auch hierauf die Tatsache zurückzuführen, daß Verfasser bei seinen Beleganalysen ausnahmslos etwas niedere Werte gefunden hat, als sie nach anderen Verfahren ermittelt wurden. Hat so die Entfernung der Kolloide durch Adsorption ihre Nachteile, so kann man doch andererseits der Beseitigung derselben nicht entraten, da dieselben durch Pikrinsäure teilweise mitausgefällt werden. Zur Titration selbst ist zu bemerken, daß hierzu ein un-

[1]) Berlin. Berichte 36, 1549 und 40, 3824.
[2]) Methoden der Maßanalyse S. 808.

verhältnismäßig umfangreicher Apparat nötig ist, drei Normallösungen, wovon die Titantrichloridlösung umständlich herzustellen und nur unter besonderen Kautelen aufzubewahren ist, ferner ist das Arbeiten mit Titantrichlorid nur im Kohlensäure- oder Wasserstoffstrome möglich, eine direkte Titration der Pikrinsäure mit Lauge und Phenolphthalein ist aus bereits früher angegebenen Gründen ausgeschlossen, aus demselben Grunde verbietet sich auch die jodometrische Bestimmung.

E. Richter[1]) hat nun eine glückliche Verbindung der Kleinstück'schen Methode mit dem Ausschüttlungsverfahren gefunden, indem er die Alkaloide aus dem salzsauren Auszuge der Chinarinde nach dessen Uebersättigung mit Natronlauge mit Chloroformäther wie üblich ausschüttelt, aus dieser Lösung die Alkaloide mit einer gemessenen Menge salzsäurehaltigen Wassers bekannten Gehalts isoliert, die so erhaltene salzsaure Alkaloidlösung zu einem bestimmten Volumen auffüllt und in einem aliquoten Teil desselben die Alkaloide mit $^1/_{20}$-N.-Pikrinsäure ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Filtrat die überschüssige Pikrinsäure plus Salzsäure mit Kalilauge und Phenolphthalein zurücktitriert. v. Aye[2]) wendet sich gegen dieses Verfahren, ohne aber besondere, stichhaltige Gründe beibringen zu können. Bei Nachprüfung dieser Einwendungen und damit auch des Richter'schen Verfahrens kommt Lahler[3]) zu dem Ergebnis, daß sich die Richter'sche Pikrinsäuremethode für die Bestimmung der Chinaalkaloide recht gut eignet. Auf Grund dieser Kontroversen hat Richter[4]) später seine Methode nochmals revidiert und verbessert, ohne jedoch an dem Prinzip der Bestimmung mit Pikrinsäure etwas zu ändern, nur daß er jetzt unter Zusatz von Alkohol titriert. Weiter führt er noch an, daß man die überschüssige Pikrinsäure plus Salzsäure auch zwecks Erzielung eines scharfen Farbenumschlags auch für den weniger Geübten auf jodometrischem Wege mit Kaliumjodat plus Kaliumjodid und Stärkelösung titrieren kann. Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die Hälfte der verschwundenen Gesamtsäure zur Bildung des neutralen salzsauren Alkaloids verbraucht worden ist, läßt sich dann leicht der Alkaloidgehalt berechnen, wobei es gleichgültig ist, ob man jodometrisch oder alkalimetrisch gearbeitet hat. Eine Anzahl von Beleg- und Vergleichsanalysen zeigen, daß sich die Chinaalkaloide damit recht gut bestimmen lassen. Auch Kleinstück hat wohl daran gedacht, auf diesem einfachen Wege die Alkaloide mit einem organischen Lösungsmittel herauszuziehen, dies dann zur Adsorption zu bringen und im Filtrat die Alkaloide nach einer der üblicheren Methoden zu bestimmen, doch konnte er sich der Ueberzeugung nicht verschließen, daß alle Methoden, die gezwungenermaßen zum Ausäthern usw. führen, den exakten Kritiker nicht befriedigen können.

[1]) Apoth.-Zeitg. 1912, No. 97/98.
[2]) Apoth.-Zeitg. 1913, No. 3.
[3]) Pharmaz. Zeitg. 1913, S. 611.
[4]) Apoth.-Zeitg. 1915, No. 38, S. 254.

Neuerdings hat F. Leuci[1]) ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der Alkaloide mit Pikrinsäure angegeben, das aber im Grunde genommen dasselbe Verfahren ist wie das vorgenannte, nur mit dem Unterschiede, daß er den Titer der angewandten Pikrinsäurelösung vor und nach dem Ausfällen der Alkaloide mit Nitron gewichtsanalytisch feststellt.

Auch bei dem Richter'schen Verfahren darf man sich nicht verhehlen, daß die Pikrinsäure nicht etwa gewählt worden ist, weil sie für maßanalytische Zwecke besser ist als andere Körper, sondern für ihre Inanspruchnahme ist lediglich maßgebend gewesen, daß für die direkte Titration der Chinaalkaloide auf acidimetrischem Wege bisher ein exakter Indikator mit scharfem Farbenumschlag nicht gefunden werden konnte. Das vom Deutschen Arzneibuch V gewählte Hämatoxylin erfordert ein sehr geübtes Auge und ist vielfach kritisiert worden, da bei der Wahl des Endpunktes der Titration eine gewisse Willkür nicht zu vermeiden ist, andere dafür vorgeschlagene Indikatoren wie Poirriers Blau und Lackmoid aber wieder nur unter gewissen Bedingungen brauchbar sind. Vielleicht erweist sich das neuerdings vorgeschlagene Methylrot als besserer Indikator, dessen Anwendung eine leichte und genaue Titration der Chinaalkaloide auf direktem Wege ermöglicht. Dadurch würde dann der Umweg über das Pikrinsäureverfahren und damit auch dieses selbst von selber wegfallen.

Hat sich nun die Pikrinsäure zur Bestimmung der Chinaalkaloide eine gewisse Anerkennung erworben, so hat sie doch weitere allgemeinere Verwendung zur Bestimmung anderer Alkaloide nicht gefunden, ist ja auch einerseits, wie bereits Hager festgestellt hatte (siehe Abschnitt A, 2b dieser Arbeit) ihre Verwendungsmöglichkeit nur auf einzelne Alkaloide beschränkt, und stehen andererseits allgemeinere andere Verfahren zur Verfügung, mit denen man besser und schneller zum Ziele kommen kann.

C. Kolorimetrische Verfahren.

Farbreaktionen zum Nachweis des Vorhandenseins gewisser Körper finden in der qualitativen Analyse ausgedehnte Anwendung. Daneben bedient man sich derselben auch für quantitative Zwecke, indem man aus der Intensität einer vorhandenen oder durch gewisse Reaktionen auftretenden Färbung auf die Menge des vorliegenden Stoffes schließt. Diese kolorimetrische Methode hat man auch bei der quantitativen Alkaloidbestimmung angewandt, wenn auch nur in geringem Umfange. Wenn sich diese Methode nicht einzubürgern vermocht hat, so liegt das wohl einmal im Wesen der Kolorimetrie selbst, da nicht eines jeden Beobachters Auge Farbenunterschiede in gleicher Schärfe festzustellen vermag, vielmehr die einzelnen Feststellungen individuellen Schwankungen unterworfen sind. Als zweiter und wichtigster Punkt kommt aber gerade bei der Alkaloidbestimmung hinzu, daß die zu bestimmenden Alkaloide meistens aus anderen Körpern, sei es nun eine Droge

[1]) Boll. chim. pharm. 1915, 54, 417; durch Chem. Zentralbl. 1916, 87, I. 952.

oder ein Präparat oder dergleichen, isoliert werden müssen und dabei oft Farbstoffe und andere Körper hartnäckig festhalten können, die nun den Wert einer kolorimetrischen Bestimmung, ganz abgesehen von dem umständlichen Reinigungsverfahren, gegenüber anderen Verfahren zum mindesten als zweifelhaft erscheinen lassen. Wenn man nun normalerweise bei den Alkaloidbestimmungen meist andere Verfahren vorziehen wird, so können doch Fälle eintreten, wo man der kolorimetrischen Bestimmung doch nicht wird ganz entraten können, so z. B. wenn es sich um Feststellung von nur geringen Mengen Alkaloid handelt. Von Alkaloiden, bei denen die kolorimetrische Methode Anwendung gefunden hat, sind wohl hauptsächlich zu nennen: Morphin und Brucin, daneben eventuell noch Colchicin und die Chinaalkaloide.

Bereits 1869 berichtet Stein [1]) über eine kolorimetrische Bestimmungsmethode des Morphins, die darauf beruht, daß Morphin Jodsäure zu Jod zu reduzieren vermag und dadurch Gelbfärbung hervorruft; diese Gelbfärbung läßt sich noch verstärken durch Zusatz von wenig Ammoniak. (Nebenbei gesagt, spricht letztere Erscheinung zweifellos dafür, daß die Gelbfärbung nicht lediglich durch das ausgeschiedene Jod hervorgerufen wird, sondern daß es sich hierbei um eine aus dem Morphin entstehende organische Jodverbindung handelt.) Stein verdünnt die zu prüfende Lösung bzw. den Opiumauszug mit Wasser so weit, daß man die Färbung des zum Ausschütteln benutzten Chloroforms durch das ausgeschiedene Jod soeben noch erkennen kann. Diese Empfindlichkeitsgrenze ist von jedem Analytiker erst festzustellen und wird dann als Vergleichszahl benutzt. Von der näherliegenden Anwendung einer Farbenskala verschiedener Jodchloroforme, erhalten mit bekannten Morphinmengen, sieht er ab, da er es für sicherer hält, das Verschwinden einer Färbung zu beurteilen als die Gleichheit zweier Farbentöne. Bei seinen Prüfungen des Opiums stellte er aber auch schon fest, daß dasselbe noch Stoffe enthält, die auf Jodsäure ebenso wirken wie Morphin; er sucht dieselben durch Zusatz von Kupfersulfat bzw. Kupferacetat zu dem zu extrahierenden Opium zu eliminieren. Schneider [2]) findet das Verfahren für brauchbar, weil es weder mehr noch weniger leisten will als den Minimalgehalt des Opiums an Morphinen festzustellen gemäß den Anforderungen der damaligen Pharmakopöe.

Bestimmte Stein, wie eben gesagt, nur, ob eine Mindestmenge von Morphin vorhanden war, so geht Mylius [3]) schon weiter, indem er feststellt, wieviel Morphin überhaupt vorhanden ist. Er setzt dem auf Morphin zu prüfenden Auszuge sowie einer bekannten Morphiumvergleichslösung Jodsäure und einige Tropfen Schwefelsäure hinzu, sowie je 5 ccm Schwefelkohlenstoff und schüttelt kräftig durch. Sind die eingetretenen Färbungen des Schwefelkohlenstoffs in ihrer Stärke verschieden, so wird die stärkere mit Schwefelkohlenstoff verdünnt, bis Farbengleichheit

[1]) Polytechn. Zentralblatt 1869, 1251, bzw. Arch. d. Pharm. 1871, S. 150.
[2]) Arch. d. Pharm. 1881, Bd. 219, S. 87.
[3]) Pharm. Zentralhalle 1881, S. 105.

eingetreten ist. Aus der Menge des hierzu benötigten Schwefelkohlenstoffs und dem bekannten Gehalt der Vergleichslösung wird dann der Morphingehalt errechnet. Schlickum[1]) verwirft dies Verfahren für die Morphinbestimmung im Opium, da im Opium bzw. dessen Auszuge noch andere jodbindende Stoffe enthalten seien.

Georges und Gascard[2]) haben die Methode wieder aufgegriffen zur Bestimmung des Morphins bei toxikologischen Untersuchungen. Zur Feststellung des Morphingehaltes versetzen sie gleichzeitig eine Lösung von bekanntem Morphingehalt und die Versuchslösung mit je 5 ccm einer 5%igen Jodsäurelösung und fügen eventuell zur Farbenverstärkung Ammoniak bis zur neutralen bzw. schwach alkalischen Reaktion hinzu. Die Lösungen werden dann zur Beobachtung in ein Kolorimeter, etwa von Dubosq, gebracht und beide Halbschatten durch Verschieben der Lösungen auf gleichen Farbenton eingestellt. Nach dem Erfahrungssatze, daß sich die Konzentrationen umgekehrt wie die Höhen der durchstrahlten Schichten verhalten, berechnen sie dann den Morphingehalt. Sie stellten ferner die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion sowohl mit Jodsäure allein als auch in Verbindung mit Ammoniak fest, auch fordern sie, daß die Zusätze zur Vergleichs- und Versuchslösung möglichst gleichzeitig erfolgen. Für reine Morphinlösungen ist das Verfahren wohl brauchbar, für toxikologische Zwecke aber nur in Verbindung mit einem gewichtsanalytischen Verfahren, da die Reduktion der Jodsäure in diesem Falle keine absolute Identitätsreaktion auf Morphin darstellt.

Unabhängig von diesen beiden Autoren haben Mai und Rath[3]) versucht, kleine Mengen Morphin kolorimetrisch zu bestimmen unter Verwendung der Jodsäurereaktion bzw. der Reagentien nach Fröhde und nach Marquis (Formalin-schwefelsäure)[4]) und schließlich auch unter Benutzung von Jodsäure + Stärkelösung. In einer vorläufigen Mitteilung gaben sie an, daß sie mit Jodsäure allein bzw. in Verbindung mit Stärkelösung bisher befriedigende Ergebnisse nicht erzielt hätten, dagegen sich Marquis' Reagens als besser geeignet erwiesen hätte, während Fröhde's Reagens versagte.

Heiduschka und Faul[5]) haben nun die sich zum Teil widersprechenden Angaben von Georges und Gascard bzw. Mai und Rath nachgeprüft. Sie verfuhren hierbei in ähnlicher Weise wie bei der Bestimmung des Bleis im Trinkwasser, indem sie sich eine Reihe von Lösungen von je 10 ccm von be-

[1]) Pharm. Zeitg. 1885, S. 464.
[2]) Journ. de Pharm. et Chim. 1906. 23. 513.
[3]) Arch. d. Pharm. 1906, S. 300.
[4]) Vgl. eventuell auch E. Marquis, Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat (R. Kobert) 14. 142, 1890, über kolorimetrische Morphinbestimmung mit konz. H_2SO_4 + Na_2SO_3, bei der die einzelnen Farbunterschiede, schwachviolett bis rosaviolett, nicht scharf genug sind, um Verwendung finden zu können.
[5]) Arch. d. Pharm. 1917, S. 172.

kanntem Morphingehalt herstellten, dazu 5 ccm einer 5%igen Jodsäurelösung möglichst gleichzeitig hinzufügten und die entstandene Färbung beobachteten. Sie fanden dabei, daß oberhalb einer gewissen Konzentration der Morphinlösungen (1 : 1500) und unterhalb (1 : 5500) die einzelnen Farbenunterschiede nicht mehr deutlich zu erkennen waren, dagegen innerhalb dieser Grenzen sich bequem feststellen ließen. Dieselben Versuche stellten sie an unter Zusatz von je 1 ccm (10%) Ammoniak zu den vorgenannten Mischungen. Die Farbreaktion war dadurch empfindlicher und ließ sich gut verwenden innerhalb der Konzentrationen von 1 : 5000 bis 1 : 16 500. Auf Grund dieser Ergebnisse kamen sie zu der Vermutung, daß Mai und Rath die Jodsäuremethode deshalb verworfen haben, weil sie nur mit gewissen Beschränkungen brauchbar ist.

Weiterhin prüften sie noch die kolorimetrische Bestimmung des Morphins mit Marquis' Reagens, indem sie wiederum von einer Reihe von Morphinlösungen von verschiedenem Gehalt je 1 ccm in einem Schälchen verdampften, die Rückstände mit je 1 ccm Marquis'schem Reagens verrieben und die nunmehr violette Flüssigkeit unter Nachspülen mit 4 ccm Schwefelsäure in kleine Reagiergläser brachten. Im auffallenden Lichte (wie bei der Bleibestimmung im Wasser) ließen sich die Lösungen aber nicht vergleichen wegen des Ueberganges des blauen Farbtones in einem blaubraunen, dagegen aber im durchscheinenden Lichte. Die deutliche Erkennbarkeit der Reaktion lag innerhalb der Konzentrationen von etwa 1 : 1400 bis 1 : 12 000. Oberhalb dieser Konzentrationen war die Lösung undurchsichtig, unterhalb zeigte sie nicht mehr die charakteristische Farbe.

Da nun alle drei Methoden den Uebelstand haben, daß man erst eine ganze Reihe Versuchslösungen herstellen muß, haben die Verfasser das Kolorimeter herangezogen, indem sie dabei, um mit kleinen Volumina zu arbeiten, zwei gleiche runde Gläser von 10 mm Durchmesser in die innen schwarz ausgekleideten Kolorimeterzylinder stellten. In das eine Glas kam dann die Vergleichslösung, in das andere so viel der Versuchslösung, bis Farbengleichheit erzielt war. Dann wurde noch weiter Versuchslösung hinzugegeben bis die Farbengleichheit eben verschwand und aus dem arithmetischen Mittel der beiden Volumina der Versuchslösung und dem Volumen der Vergleichslösung (= entsprechenden Schichthöhen) der Morphingehalt errechnet. Die mit reinem Morphin angestellten diesbezüglichen Versuche lieferten befriedigende Ergebnisse. Auf diesem kolorimetrischen Wege fanden dann die Verfasser in reifen Mohnköpfen noch 0,017% bzw. 0,068% Morphin, die auf gewichts- oder maßanalytischem Wege nicht festzustellen waren. Interessant war es hierbei, daß bei der Menge von 0,017% das Marquis'sche Reagens versagte, infolge der zu geringen Morphinmenge, und zu dem Jodsäureverfahren gegriffen werden mußte.

Aehnlich empfehlen François und Luce[1]) das Jodsäureverfahren zur Bestimmung des Morphinsirups, indem sie zu

[1]) Journ. de Pharm. et Chimie 1916, S. 145.

10 ccm desselben 1 ccm $^1/_{10}$-N.-Jodsäurelösung und nach kräftigem Schütteln 1 ccm Ammoniak hinzufügen. Die auftretende Färbung wird dann mit der auf dieselbe Weise erhaltenen Färbung eines Normalmorphinsirups verglichen und nötigenfalls durch Hinzufügen gemessener Mengen Zuckersirups auf Farbengleichheit eingestellt und danach der Morphingehalt ermittelt. Da es sich hier um reines Morphin handelt, erscheint hier die Methode zur schnellen Orientierung angebracht.

Um die Nachteile der Jodsäurereaktion — Reduktion auch durch andere Stoffe — bzw. des Verfahrens mit Marquis' Reagens — Färbung der Schwefelsäure durch begleitende organische Stoffe — zu vermeiden, empfiehlt Fabinyi[1]), die Reaktion von Radulescu zu benutzen. Die auf Morphin zu prüfende Flüssigkeit wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, ein Stückchen Natriumnitrit hinzugegeben und nach beendigter Gasentwickelung mit Kalilauge alkalisiert. Die Lösung färbt sich dann rosa bis rubinrot, je nach dem Morphingehalt. Als Vergleichslösung dient eine Lösung von 0,3 g Morphin in 1 Liter 10%iger Schwefelsäure, von der dann 9, 8, 7 usw. Kubikzentimeter mit 10%iger Schwefelsäure auf 10 ccm aufgefüllt werden; hierzu wird ein Stückchen Natriumnitrit hinzugegeben, dann 10 ccm Kalilauge, und nun wird mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Die mit Hilfe eines Krüß-Limmer-Brodhun'schen Kolorimeters vorgenommenen Prüfungen sollen gut übereinstimmende Werte ergeben haben, auch sollen andere neben dem Morphin anwesende Stoffe die Reaktion nicht beeinflussen.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch das Verfahren von Himsdale[2]) angeführt. Derselbe vergleicht die Färbungen, die in morphinhaltigen Lösungen durch eine frisch bereitete Lösung von Ferricyankalium und Eisenchlorid erzeugt werden, mit denen, die Lösungen von bekanntem Morphingehalt mit diesem Reagens geben. Abwesenheit von Gerbsäure sowie Ausschluß von Licht und Luft sind hierbei erforderlich. Das Verfahren ist praktisch nicht verwertbar.

So verlockend die kolorimetrischen Verfahren zur Morphinbestimmung auf den ersten Blick erscheinen, so ist doch nicht zu vergessen, daß sie, wie bereits eingangs erwähnt, individuellen Schwankungen seitens der einzelnen Analytiker unterworfen sind. Dann aber kommen die Schwierigkeiten der Reinigung der Morphinauszüge hinzu, da dieselben aufs peinlichste von allen anderen Stoffen (Alkaloiden, Farbstoffen usw.) befreit sein müssen, um die Farbreaktion nicht zu stören. Praktische Bedeutung werden darum diese Verfahren nicht gewinnen, zumal es sich in der Praxis meist um die Bestimmung größerer Morphinmengen handelt, die sich maß- oder gewichtsanalytisch bequemer und genauer feststellen lassen. Nur bei der Bestimmung sehr geringer Mengen Morphin wird man notgedrungen zu einer kolorimetrischen Methode greifen, und auch dann erscheint der Wert derselben noch zweifelhaft.

---

[1]) Chem.-Zeitg. 1911, S. 1099.

[2]) Chemical News 62, S. 77/78; durch Jahresber. der Pharmazie 1890, S. 456.

Die Tatsache, daß einerseits das Brucin ein vielfacher und schwierig trennbarer Begleiter des Strychnins ist und dadurch eine maß- oder gewichtsanalytische Bestimmung erschwert ist, daß andererseits Brucin aber charakteristische Farbreaktionen gibt, hat dazu geführt, dasselbe auf kolorimetrischem Wege zu bestimmen. E. Douzard[1]) benutzt hierzu die bekannte Rotfärbung, die Brucin durch Salpetersäure erfährt; die übrigen Brucinfarbreaktionen eignen sich bei Gegenwart von Strychnin nicht für kolorimetrische Zwecke. Als Vergleichslösung benutzt er eine Lösung von 0,16 g Strychnin und 0,16 g Brucin in 2%iger Schwefelsäure und verdünnt die Lösung auf 100 ccm. Nun löst er gleichfalls 0,1 g des isolierten reinen Alkaloidgemisches von Strychnin und Brucin in 50 ccm 2%iger Schwefelsäure und fügt hierzu sowie zu 50 ccm der Vergleichslösung gleichzeitig je 5 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,42. Beide nunmehr rotgefärbten Flüssigkeiten werden dann in ein Gallenkamp'sches Kolorimeter gebracht und nach fünf Minuten sechs Ablesungen vorgenommen, aus deren Mittel dann, wie üblich, der Brucingehalt berechnet wird.

Wöber[2]) hat die vorliegende Bestimmung weiter ausgebaut. Er stellt erst eine Vergleichsbrucinlösung von 0,1 g Brucin in 100 ccm 1%iger Schwefelsäure, dann eine Strychninlösung von 0,5 g Strychnin in 100 ccm 1%iger Schwefelsäure her, ferner eine Mischung von gleichen Raumteilen Salpetersäure (spezifisches Gewicht = 1,4) und 20%iger Schwefelsäure und schließlich eine gesättigte Kaliumchloratlösung. Zur Bestimmung werden dann 0,1 g des isolierten reinen Alkaloidgemisches in 20 ccm 1%iger Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst und mit derselben Schwefelsäure in einem Zylinder auf 30 ccm aufgefüllt. Zum Vergleich werden dann 20 ccm der Vergleichsstrychninlösung = 0,1 g Strychnin in einen zweiten Zylinder gegeben und ein genau bemessenes Volumen der Vergleichsbrucinlösung hinzugegeben, dessen ungefähr erforderliche Menge durch einen Vorversuch bereits ermittelt ist, und füllt mit der 1%igen Schwefelsäure gleichfalls auf 30 ccm auf. In die beiden abgekühlten Lösungen läßt man dann je 10 ccm des Salpeterschwefelsäuregemisches zufließen, rührt um und fügt dann gleichzeitig zu beiden Lösungen nach einer Minute 2 ccm der gesättigten Kaliumchloratlösung hinzu. Dann wird wieder umgerührt und je nach der Farbenstärke auf 50 oder 100 ccm mit Wasser aufgefüllt und bis zur gleichmäßigen Verteilung des Farbentones umgeschüttelt. Durch Abfließenlassen oder Abgießen aus dem einen oder anderen Zylinder, eventuell auch mit Hilfe eines Kolorimeters, wird nun sofort auf Farbengleichheit eingestellt. Die Berechnung des Brucins erfolgt nun in der üblichen Weise unter Zugrundelegung des Gehaltes der Vergleichsbrucinlösung an Brucin.

Sowohl das Douzard'sche wie das Wöber'sche Verfahren leiden an dem mißlichen Umstande, daß die Vergleichslösungen willkürlich sind und den natürlich vorkommenden Mengen-

[1]) Proceedings Chem. Soc. 18, 220—21. 26./11. (19./11.) 1902; durch Chem. Zentralblatt 1903, S. 99.

[2]) Zeitschr. für angew. Chemie 1918, 124.

verhältnissen von Strychnin und Brucin zueinander nur in seltenen Fällen genau entsprechen werden. Daß das Strychnin und damit auch die mehr oder minder große Menge aber bei der Brucinbestimmung nicht indifferent ist (Gelbfärbung mit Salpetersäure), geht ja daraus hervor, daß man es zu den Vergleichslösungen heranzieht, man könnte sich ja sonst mit einer bloßen Normalbrucinlösung begnügen. Ganz unangebracht erscheint der Zusatz von Kaliumchlorat im Hinblick auf die beiden nachfolgenden Strychninreaktionen. Verreibt man nämlich Strychnin mit Schwefelsäure und fügt Kaliumchlorat hinzu, so tritt eine Farbreaktion ein, die bis zu Johannisbeerrot gehen kann[1]). Oder löst man etwas Strychnin in einem Tropfen verdünnter Salpetersäure, erwärmt gelinde und fügt zu der noch warmen Lösung eine Spur Kaliumchlorat, so tritt scharlachrote Färbung auf[2]). Wenn die Bedingungen für die beiden genannten Reaktionen bei der kolorimetrischen Brucinbestimmung auch nicht strikte erfüllt sind, so ist es doch nicht von der Hand zu weisen, daß dieselben die Brucinfärbung beeinflussen.

Alles in allem kann die kolorimetrische Brucinbestimmung nicht befriedigen, da ihre Ergebnisse nur relativen Wert haben. Sie wird besser ersetzt durch die genaue Beckurts'sche maßanalytische Bestimmung mit Ferrocyankalium (vgl. Abschnitt B, 4, c dieser Arbeit).

Für die kolorimetrische Bestimmung des Colchicins hat der bereits bei der kolorimetrischen Morphinbestimmung genannte R. Fabinyi[3]) die Zeisel'sche Reaktion vorgeschlagen. Die auf Colchicin zu prüfende Lösung, etwa 5—10 ccm, wird mit 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure und 5 Tropfen Eisenchloridlösung bis zum Kochen erhitzt, wobei eine olivengrüne bis schwarzgrüne Färbung auftritt[4]). Beim Verdünnen mit Wasser bleibt die Färbung bestehen, beim Ausschütteln mit Chloroform färbt sich letzteres rubinrot. Fabinyi prüfte an Hand dieser Angaben die Brauchbarkeit für quantitative Zwecke und will damit gute Ergebnisse erzielt haben. Nähere Einzelheiten über die Ausführung der quantitativen Analyse sind nicht angegeben.

Unter kolorimetrische Bestimmungen ließe sich schließlich auch die Bestimmung der Chinaalkaloide im Chinafluidextrakte einreihen, die W. P. H. van den Driessen-Mareeuw[5]) ausgearbeitet hat. Man bestimmt hierbei, bei welcher Verdünnung mit Wasser und etwas Salzsäure das zu prüfende Extrakt mit Mayer's Reagens noch eine opalisierende Trübung gibt und bei welcher Verdünnung diese auszubleiben beginnt. Das Verfahren ist überholt.

---

[1]) Gadamer, Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1909, S. 598.

[2]) Ch. L. Bloxam, Chem. Drugg. 636, 1887; durch Pharm. Zentralhalle 1887, 424.

[3]) Chem.-Zeitg. 1911, S. 1099.

[4]) Merck's Reagentienverzeichnis 1908, S. 284.

[5]) Nederl. Tijdschr. Pharm. 8, 105, 1896; durch Chem. Zentralblatt 1896, I, 1086.

D. Refraktometrische Verfahren.

Eine neuartige Methode der Alkaloidbestimmung wurde mit Einführung des Zeiß'schen Eintauchrefraktometers aufgenommen. Nachdem schon vorher eine Reihe von Autoren dasselbe zur Gehaltsbestimmung der verschiedensten Salzlösungen, Säuren, Alkohol usw. wie auch des Milchserums benutzt hatten, prüften Hanus und Chocensky[1]) das Verhalten wässeriger Coffeinlösungen gegenüber dem Refraktometer. Sie wurden dazu veranlaßt durch die bereits an anderer Stelle erwähnte Tatsache, daß gewisse Alkaloide, darunter auch Coffein, beim Trocknen sich zum Teil verflüchtigen können. Bei Benutzung des Refraktometers läßt sich aber das Trocknen umgehen, indem das isolierte Alkaloid in einem Lösungsmittel gelöst wird und dessen Brechungsexponent vor und nach dem Auflösen festgestellt wird. Bei diesen Versuchen wurden Lösungen von reinstem Coffein in Wasser in Stärken bis zu 1% — Coffein löst sich in etwa 80 Teilen Wasser — benutzt. Nachdem der Refraktionswert des destillierten Wassers bei 17,5° mit 15 festgestellt war, zeigte sich, daß die weiter ermittelten Refraktionswerte der Coffeinlösungen der prozentualen Menge des Coffeins direkt proportional waren. Für das Volumen von 100 ccm innerhalb des Löslichkeitsbereiches des Coffeins läßt sich dies durch die Formel $x = \frac{y-15}{5}$ ausdrücken, wobei x den zu ermittelnden Prozentgehalt an Coffein darstellt und y den abgelesenen Refraktionswert. Um genaue Resultate zu erhalten, ist strengste Innehaltung der Temperatur von 17,5° C. nicht nur im Wasserbade sondern auch in den Lösungen (zeitweiliges Durchmischen derselben) wie auch möglichst im Beobachtungsraum erforderlich. Eine Tabelle der Refraktionswerte, die sich nach obiger Formel leicht aufstellen läßt, gibt dann direkt den Prozentgehalt an. Es entspricht nach Abzug der Skalenteile des Lösungsmittels (Wasser = 15) vom Gesamtrefraktionswerte 0,1 Skalenteil = 0,02% Coffein. Bei der praktischen Anwendung der Refraktometrie zur Bestimmung des Coffeins im Tee nach verschiedenen Extraktionsverfahren wurden aber um etwa 6 bis 8% zu hohe Werte gefunden. Hierbei wurde das vom Extraktionsmittel (Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform) befreite Coffein in Wasser gelöst und dann der Brechungsexponent der Lösung bestimmt. Da nun das Coffein niemals rein erhalten wird — es wird darum auch bei den anderen Bestimmungsmethoden stets noch eine Stickstoffbestimmung des erhaltenen Rohkoffeins nahegelegt —, die das Coffein begleitenden Stoffe aber gleichfalls einen Refraktionswert besitzen, so wird das oben erwähnte Plus dadurch erklärlich. Weitere Versuche, die Refraktion wässeriger Theobrominlösungen zu bestimmen, scheiterten an der zu geringen Löslichkeit desselben.

Utz[2]) hat das Verfahren von Hanus und Chocensky und auch deren Coffeintabelle nachgeprüft und für richtig befunden.

---

[1]) Zeitschrift für Untersuchung von Nahrungs- und Genußmitteln 1906, S. 312.

[2]) Chem.-Zeitg. 1909, S. 47.

Seine Versuche dehnten sich aber noch weiter aus auf Morphin, Chinin und Brucin. Da sich Morphin nur sehr schwer in Wasser löst, so versuchte er mit einer Salzsäurelösung zum Ziele zu kommen, deren Refraktionswert = 25 betrug bei 17,5° C., dieselbe enthält 1,67 g HCl auf 100 ccm. Die Resultate waren befriedigend, die Refraktionswerte waren proportional den Morphinmengen. Nach Abzug der Refraktion des Lösungsmittels (= 25) von der Gesamtrefraktion entsprach 0,1 Skalenteil = 0,02% Morphin. Zur weiteren Vereinfachung dieses Vorgehens wurde schließlich das zu bestimmende Morphin in verdünnter Salzsäure gelöst, durch wiederholtes Abdampfen mit Wasser von der überschüssigen Salzsäure befreit und das so erhaltene Morphinhydrochlorid schließlich refraktometrisch bestimmt. Als Vergleichslösungen dienten hier Lösungen von bekanntem Gehalt an Morphinchlorid. Die erhaltenen und durch Tabellen illustrierten Resultate waren befriedigend, es wurde wieder vollkommene Proportionalität festgestellt, 0,11 Skalenteile entsprachen 0,02% Morphinhydrochlorid. Beide Verfahren erwiesen sich aber als zu umständlich. Es mußte daher ein anderes Lösungsmittel als Wasser gesucht werden, und als solches wurde schließlich Methylalkohol entdeckt. Dasselbe erfüllte gleichzeitig auch die Forderung, daß dessen Brechungsexponent innerhalb des Bereiches der Skala fallen mußte. Solange nun mit reinem Morphin gearbeitet wurde, zeigte sich auch hier, daß der Alkaloidgehalt dem Refraktionswerte proportional war. Nach Abzug des jeweiligen Refraktionswertes des Methylalkohols — die verschiedenen Methylalkohole zeigten verschiedene Werte — von der Gesamtrefraktion entsprachen 0,06 Skalenteile = 0,01% Morphin. Wurde nun aber versucht, das Verfahren auf die Praxis zu übertragen, z. B. zur Bestimmung des Morphins im Opium und dessen Präparaten, so wurden auch hier die Werte höher gefunden als etwa nach der Titrationsmethode, da das isolierte Morphin eben nicht in der genügenden Reinheit vorlag.

In ähnlicher Weise wurden nun auch Chinin, Chininhydrochlorid und Chininsulfat sowie Brucin zur refraktometrischen Bestimmung gebracht, sämtlich in methylalkoholischer Lösung, und auch hierbei die Proportionalität festgestellt. So entsprachen je 0,068 Skalenteile = 0,01% Chinin und ebenso = 0,01% Chininhydrochlorid, ferner 0,064 Skalenteile = 0,01% Chininsulfat und 0,062 Skalenteile = 0,01% Brucin. Anschließende Versuche mit der bereits erwähnten 1,67%igen Salzsäure (Refraktion = 25) als Lösungsmittel wurden nicht weiter ausgearbeitet. Die Werte betrugen hier für 0,01% Chininhydrochlorid = 0,06 Skalenteile und für 0,01% Chininsulfat = 0,054 Skalenteile. Von einer praktischen Anwendung des refraktometrischen Verfahrens zur Ermittelung von Chinin und Brucin wurde aus naheliegenden Gründen abgesehen.

Wie schon im Laufe der Arbeit ausgeführt worden ist, sind die refraktometrischen Bestimmungen von Alkaloiden von vornherein infolge der genau innezuhaltenden Bedingungen recht umständlich und auch nur in begrenztem Umfange anwendbar. Dieselben geben nur dann genaue Werte, wenn das isolierte Alkaloid in absoluter

Reinheit vorliegt; jede Verunreinigung erhöht den Refraktionswert. Die Forderung der absoluten Reinheit wird aber nur in den seltensten Fällen erfüllt sein und auch dann nur mit Alkaloidverlusten infolge des Reinigungsprozesses verbunden sein. Ist das Alkaloid aber auf irgendeine Weise doch rein erhalten, dann ist fast durchweg die einfache Wägung das Gegebene. Die refraktometrischen Methoden bieten daher durchaus keinen Vorteil, vor allem auch keine Zeitersparnis gegenüber den bisherigen Bestimmungsmethoden; man wird in der Praxis mit einer Titriermethode z. B. bei weitem schneller und mit größerer Genauigkeit zum Ziele kommen, ganz abgesehen schließlich auch davon, daß ein Eintauchrefraktometer wohl kaum in vielen Apothekenlaboratorien usw. zu finden sein dürfte.

E. Polarimetrische Verfahren.

Ebenso wie die Refraktometrie hat man auch versucht, die Polarimetrie zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide zu verwenden. Vaubel[1]) führt eine ganze Reihe von optisch aktiven Alkaloiden auf, quantitative Bestimmungen sind bisher jedoch nur für Cocain, Morphin, Nicotin und die Chinaalkaloide ausgeführt worden. Nachdem schon Bouchardat[2]) und Pasteur[3]) Untersuchungen über das Drehungsvermögen der Chinaalkaloide ausgeführt hatten, haben Oudemanns[4]) sowie Hesse[5]) und zuletzt Lenz[6]) ebenfalls darüber gearbeitet und die Rotationskonstanten der wichtigsten Chinaalkaloide ermittelt. Sie machten dabei die Beobachtung, daß die spezifische Drehung in hohem Maße abhängig ist von der Art des Lösungsmittels, der Konzentration der Lösung und der Höhe der Temperatur. Als Lösungsmittel wurden angewandt Wasser, Alkohol, verdünnte Salz- oder Schwefelsäure oder ein Chloroformalkoholgemisch (2 + 1), als Konzentrationen 1—10%ige Lösungen. Als Endresultat aber ergab sich, daß die spezifische Drehung nicht geeignet ist, damit eine Wertbestimmung der Chinarinden vorzunehmen, da einmal, wie eben ausgeführt, die spezifische Drehung außerordentlich von den genannten äußeren Faktoren beeinflußt wird, dann aber ein Gemisch von Alkaloiden, wie es im Chinarindenauszug vorliegt, sich überhaupt nicht mit Sicherheit auf optischem Wege analysieren läßt, zumal man dann mindestens vorher sich über die qualitative Zusammensetzung orientiert haben muß. Dann aber kommt noch hinzu, daß in dem Chinarindenauszug stets ein basischer Farbstoff die Alkaloide begleitet, dessen Anwesenheit die Beobachtung im Polarisationsapparat beeinträchtigt, dessen Entfernung aber nur unter Alkaloidverlust möglich ist. Wohl aber läßt sich die Polarimetrie anwenden, um die Reinheit eines vorliegenden Chinaalkaloides festzustellen, eine Forderung, die für die Prüfung des Chininsulfats schon früh-

---

[1]) Die physikalischen und chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer Körper 1902.
[2]) Annal. chim. phys. (3), 9, 213.
[3]) Compt. rend. de l'Acad. de Sciences 36. 26 und 37. 110.
[4]) Annalen der Chemie 182, 33 (1876).
[5]) Annalen der Chemie 182, 153 (1876).
[6]) Zeitschr. f. analyt. Chemie 27, 549 (1888).

zeitig erhoben wurde[1]). Ebenso läßt sich polarimetrisch ein Gemisch zweier Alkaloide bestimmen, vorausgesetzt, daß deren Rotationskonstanten unter bestimmten Bedingungen bekannt sind. Löst man z. B. p g eines Alkaloidgemisches zu 100 ccm auf und findet bei Beobachtung im Polarisationsapparat im Rohre von 1 cm Länge den Drehungswinkel α, dann ist die spezifische Drehung $[\alpha]_{D^{20}} = \frac{\alpha . 100}{p.l}$. Enthält nun das Gemisch x% von dem einen Alkaloid und $y\% = (100-x)\%$ von dem anderen und haben die beiden Alkaloide x und y die bekannte spezifische Drehung $(\alpha)_x$ und $(\alpha)_y$, so läßt sich x und y leicht berechnen nach den Formeln:

$$x = \frac{100\,([\alpha] - [\alpha]_y)}{[\alpha]_x - [\alpha]_y}$$

$$y = \frac{100\,([\alpha] - [\alpha])}{[\alpha]_x - [\alpha]_y}$$

O. Antrick[2]) hat die Rotationskonstanten für in Chloroform gelöstes reines Cocain sowie für Lösungen von reinem salzsaurem Cocain in einem Gemisch von 60 Teilen absolutem Alkohol und 90 Gewichtsteilen Wasser festgestellt. Die spezifische Drehung für Cocain beträgt demnach $[\alpha]_{D^{20}} = -16{,}32$ für Lösungen bis zu 30%, während die für Cocainhydrochlorid $[\alpha]_{D^{20}} = -67{,}982 + 0{,}1583\,p$ beträgt, gültig für p von 0—25.

Ebenso hat Popovici[3]) ein polarimetrisches Verfahren für die Nicotinbestimmung im Tabak ausgearbeitet. 20 g Tabakpulver werden mit 10 ccm einer wässerig-alkoholischen Natronlösung (6 g NaOH + 40 ccm H_2O + 60 ccm 95%igem Alkohol) verrieben und darauf mit Aether im Soxhlet-Apparat extrahiert, die ätherische Lösung dann mit 10 ccm einer konzentrierten salpetersauren Phosphormolybdänsäurelösung ausgeschüttelt, wodurch neben anderen Stoffen auch das Nicotin ausgefällt wird. Die überstehende Aetherschicht wird nunmehr abgegossen, der Niederschlag auf 50 ccm mit Wasser aufgefüllt und darin durch Zusatz von 8 g fein gepulvertem Baryumhydroxyd das Nicotin in Freiheit gesetzt. Das Ganze wird nun filtriert und von dem Filtrat der Drehungswinkel im Polarisationsapparat ermittelt. Auf genau analoge Weise wurden Kontrollbestimmungen ausgeführt mit wechselnden Mengen reinen Nicotins und an Hand der damit erhaltenen Vergleichswerte Tabellen aufgestellt, die dann direkt den Prozentgehalt an Nicotin abzulesen gestatten. Mit dieser Methode werden aber immer höhere Werte gefunden, als wenn das Nicotin in der üblichen Weise abdestilliert und maßanalytisch bestimmt wird.

Auch J. von Degrazia[4]) hat das Nicotin polarimetrisch bestimmt, indem er 30 g Tabakextrakt mit 3,5 g Aetzkalk und 10 ccm

[1]) Congrès international de Chimie à Paris 1889; durch Chem.-Zeitg. 1889, 1392.

[2]) Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 20, 310 (1887).

[3]) Chem.-Zeitg., Rep. 1889, S. 171.

[4]) Fachl. Mitteilg. d. österr. Tabakregie 1910, S. 87; durch Chem.-Zeitg., Rep. 1911, S. 175.

Wasser versetzt und mit Wasserdämpfen das Nicotin abtreibt, bis das Destillat etwa 180 ccm erreicht hat. Das gewogene Destillat wird nun polarisiert und der Prozentgehalt nach der Formel $\frac{\alpha . G . f}{g}$ errechnet, worin G das Gewicht des Destillates, g das des Extraktes, α den Drehungswinkel und f einen von Temperatur und Konzentration abhängigen Faktor darstellen, für den eine Tabelle aufgestellt ist. Auf ähnliche Weise wie im Tabakextrakt bestimmt er auch im gepulverten Tabak das Nicotin, indem 20 g desselben mit 7 ccm Kalilauge (1 + 1) sowie einigen Gramm festen Kochsalzes verrieben und dazu 130 ccm siedende, konzentrierte Kochsalzlösung hinzugefügt werden. Von diesem Gemisch werden dann erst 45 ccm direkt, dann weitere 55 ccm mit Wasserdampf abdestilliert und das Destillat polarisiert. Diese polarimetrische Bestimmung weist jedoch große Schwierigkeiten auf und ist darum recht problematisch insofern, als das Drehungsvermögen des Nicotins in wässeriger Lösung große, noch nicht aufgeklärte Unregelmäßigkeiten zeigt.

Neuerdings hat Jitendra Nath Rakshit[1]) auch das Morphin im Opium auf optischem Wege zu bestimmen versucht, indem er den üblichen Kalkauszug des Opiums zur Entfernung des Narcotins und Codeins mit Aether ausschüttelt, mit Salzsäure ansäuert und schließlich mit Holzkohle entfärbt. Von dem dann resultierenden Filtrate wird der Drehungswinkel bestimmt. Die Berechnung gründet sich auf die spezifische Drehung von -127^0 bei 25^0 C. für Morphin in salzsaurer Lösung. Die erhaltenen Resultate sollen mit den nach dem englischen bzw. amerikanischen Arzneibuchverfahren gewonnenen gut übereinstimmen.

Alle die angeführten polarimetrischen Methoden haben ebenso wie die refraktometrischen zur Voraussetzung, daß die zu bestimmenden Alkaloide in reinem Zustande vorliegen. Dies wird aber nur in den seltensten Fällen zutreffen und auch dann nur auf Kosten des Alkaloids infolge Verlustes durch den Reinigungsprozeß möglich sein. Dann aber sind die Drehungswinkel in großem Umfange von äußeren Umständen abhängig und zeigen zum Teil noch Unregelmäßigkeiten, deren Ursachen noch nicht ergründet sind. Die polarimetrischen Bestimmungsmethoden werden darum, ganz abgesehen davon, daß man auf das Vorhandensein eines Polarisationsapparates angewiesen ist und die Verfahren an sich reichlich umständlich sind, für die Praxis zur Wertbestimmung von Drogen und deren Präparaten usw. wohl kaum jemals zur Einführung kommen. Noch komplizierter gestaltet sich die Sache, wenn Alkaloidgemische zur Bestimmung kommen sollen. Nach Landolt[2]) dürfte das Problem vielleicht ein ungelöstes bleiben.

---

[1]) The analyst 43, S. 320; durch Pharm. Weekblad bzw. Apoth.-Zeitg. 1919, S. 134.

[2]) Das optische Drehungsvermögen, 2. Auflage.

Verzeichnis

über Band 259 des Archivs der Pharmazie (Jahrgang 1921).

I. Autorenverzeichnis.

B.

Bäuer, K. Hugo u. Schoder, Felix, Ueber das 4, 7-Dioxycumarin 53.

Boruttau, H. u. Cappenberg, H., Beiträge zur Kenntnis der wirksamen Bestandteile des Hirtentäschelkrautes (Herba Capsellae Bursae Pastoris) 33.

Behschnidt, Wolfram, Ueber das Verhalten der Brompikrotoxine gegen konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren 69.

Bischof, Friedrich, Ueber das Pikrotinketon 165.

v. Bruchhausen, s. Gadamer, J. 245.

C.

Cappenberg, H., s. Boruttau, H. 33.

D.

Dieterle, H., Ueber Xanthosterin 244.

F.

Funcke, Yngve, Ueber den Brodie'schen Kohlenwasserstoff Melen $C_{30}H_{60}$ 93.

v. Friedrichs, Oskar, Ueber die Bedingungen für eine zweckmäßige Herstellungsvorschrift des Neßler'schen Reagens für die Arzneibücher 158.

G.

Gadamer, J. u. Hammer Fritz, Beiträge zur Kenntnis des Scopolins 110.

Derselbe, u. Knoch, Frieda, Ueber die Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf tertiäre, zyklische Amine (Alkaloide) 135.

Derselbe, u. v. Bruchhausen, F., Ueber die Konstitution des Corydalins 245.

Derselbe, u. John, Carl, Beiträge zur Kenntnis des Ekgonins 227.

H.

Hagedorn, Max, Ueber den Abbau der *a*-Pikrotinsäure, $C_{15}H_{20}O_8$ zu der Säure $C_{13}H_{14}O_4$ 7.

Horrmann, Paul, Beiträge zur Kenntnis des Pikrotoxins 7, 69, 165.

Hahmann, C., Verwendung der Copernicia cerifera Mart., mit einem Beitrag zur anatomischen Kenntnis von deren Wurzel, Frucht und Samen 176.

Hammer, Fritz, s. Gadamer, J. 110.

Herzig, Paul, Die Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide 249.

J.

John, Carl, s. Gadamer, J. 227.

K.

Kunz-Krause, Hermann, Ueber die Ursache und Zusammensetzung der im Senföl (Isosulfocyanallyl) enthaltenen unlöslichen Ausscheidungen 16.

Derselbe, u. Schweißinger, Otto, Ueber das Vorkommen von Ellagsäure in Rubus Idaeus: Die Ursache der Nachtrübung des Himbeersaftes 193.
Knoch, Frieda, s. Gadamer, J. 135.

R.

Reinitzer, Friedrich, Untersuchungen über Siambenzoe 1, 60.

S.

Sabalitschka, Th., Ueber das Rhizom von Phragmites communis Trin., insbesondere über seinen Zuckergehalt 102.
Schoder, Felix, s. Bauer, K. Hugo 53.
Schweißinger, Otto, s. Kunz-Krause, Hermann 193.
Schwarzenberg, K., s. Troeger, J. 207.

T.

Troeger, J. u. Schwarzenberg, K., Ueber eine neue mit dem Tropin und Pseudotropin isomere Base aus den Rückständen der Cocainspaltungsprodukte 207.

II. Sachverzeichnis.

A.

Alkaloide, Methoden der quantitativen Bestimmung 249; Bestimmung der Alkaloide auf gewichtsanalytischem Wege 250; durch direkte Wägung 250; durch Wägen schwer löslicher Salze oder Doppelsalze 252; Bestimmung mit Kieselwolframsäure bzw. Phosphorwolframsäure 253; Bestimmung mit Pikrinsäure 257; Bestimmung mit Picrolonsäure 259; Bestimmung auf maßanalytischem Wege 268; Alkalimetrisches Verfahren 268; Jodometrisches Verfahren 273; Jodometrische Säuretitrierung 279; Maßanalytische Fällungsverfahren 283; Titration mit Mayer's Reagens 283; Titration mit Phosphormolybdänsäure (Kieselwolframsäure) 286; Titration mit Ferrocyankalium 288; Titration mit Pikrinsäure 293; Kolorimetrische Verfahren 297; Refraktometrische Verfahren 304; Polarimetrische Verfahren 306.

B.

Base, $C_8H_{15}NO$, aus den Rückständen der Cocainspaltungsprodukte, isomer mit Tropin und Pseudotropin 207; Gewinnung der Base aus den Rückständen der Cocainaufarbeitung 210; Eigenschaften der Base 211; Salzsaures Salz, bromwasserstoffsaures Salz, jodwasserstoffsaures Salz 213; Pikrat, Platindoppelsalz 214; Goldsalz 215; Benzoylverbindung 219; Jodmethylat, Chlormethylat, Hofmann'scher Abbau 220; Oxydationsversuche 222.
Brodie'scher Kohlenwasserstoff Melen, $C_{30}H_{60}$ 93.

C.

Copernicia cerifera Mart., Verwendung 177; Samen und Früchte 181; Handel 182; Lupenbild 182; Mikroskopischer Befund 183; Gefäßelemente, Sklerenchymfasern 188; Markartiger Teil des Zentralstranges, junge Wurzeln 189; Chemisches 190; Mikrochemisches 191.
Corydalin, zur Konstitution des 245; Dehydrocorydalinacetat 248; Einwirkung von Natronlauge auf Dehydrocorydalinacetat 248.

D.

Dioxycumarin 53; 4-Ketimino-7-Oxycumarin 55; 4,7-Dioxy-

cumarin 56; 4,7-Dimethoxycumarin 57; Diacetoxycumarin 57; 4-Anilido-7-Oxycumarin 58; 4,7-Dioxycumarin, Nitrierung 58; Brom-4,7-Dimethoxycumarin 58; 4,7-Dioxycumarin, Reduktion 59.

E

Ekgonin 227; Hydroekgonidinchlorhydrat nach Willstätter 235; Herstellung der salzsauren Salze aus den Chloroauraten 235; Hydroekgoninchlorhydrat aus Anhydroekgoninchlorhydrat nach Paal-Skita 236; Chloroaurate 236; Anlagerung von Bromwasserstoff an Anhydroekgonin 237; Reduktion des Bromwasserstoffadditionsproduktes an Anhydroekgonin zu Hydroekgonidin nach Gadamer 238; Darstellung der Hydroekgonidinäthylesterchloroaurate 239; Molekularrefraktion des Hydroekgonidinäthylesters 240.

Ellagsäure, Vorkommen in Rubus Idaeus 193.

L.

Lubanolbenzoat, Eigenschaften und Zusammensetzung 60; Oxydation in der Wärme 62; Farbenreaktionen 62; Verhalten zu konzentrierter Chloralhydratlösung 64; Verhalten beim Erhitzen 64; Verhalten zum polarisierten Licht 64; Reduktionsvermögen 64; Molekulargewicht 65; Elementaranalyse 66; Verseifung 66.

M.

Melen 98.

N.

Neßler's Reagens, Bedingungen für eine zweckmäßige Herstellungsvorschrift für die Arzneibücher 158.

P.

Phragmites communis Trin., Zuckergehalt 102.

Pikrotoxin, Beiträge zur Kenntnis 7, 62, 165; *α*-Pikrotinsäure, Abbau zu der Säure $C_{13}H_{14}O_4$ 7; Pikrotinketol 11; Oxim des Pikrotinketols 12; Semicarbazon des Pikrotinketols 12; Acetat 13; Oxydation des Pikrotinketols zur Säure $C_{13}H_{14}O_4$ 13; Verhalten der Brompikrotoxinine gegen konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren 69; *β*-Brompikrotoxinin, Einwirkung konzentrierter Salzsäure in der Siedehitze 78; in der Kälte 79; Hydroxy-*β*-Brompikrotoxininsäure 78, 79, 81, 82, 83, 84; Entbromung 90; Hydroxy-*β*-Brompikrotoxininsäuremethylester 79; Aethylester 80; Oxydation mit Salpetersäure 87; Hydroxy-*α*-Brompikrotoxininsäure 81; Entbromung 89; Hydrobrom-*β*-Brompikrotoxininsäure 81, 82; Entbromung 90; *α*-Brompikrotoxininsäure, Verhalten gegen Schwefelsäure 85; *β*-Brompikrotoxininsäure, Verhalten gegen 20%ige Schwefelsäure 85; Erhitzen über ihren Zersetzungspunkt 88; *α*-Brompikrotoxinin, Oxydation mit Salpetersäure 86; *β*-Brompikrotoxinindicarbonsäure, Einwirkung von Thionylchlorid 88; Dihydro-*β*-Pikrotoxininsäure 91.

Pikrotinketon 165; Reduktion des Pikrotoxins mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor 169; Pikrotinketon 170; Einwirkung von Grignard's Reagens auf Pikrotinketon 171; Isonitrosopikrotinketon 172; Versuche zur Darstellung des Diketons aus dem Isonitrosopikrotinketon, Oxydation des Isonitrosopikrotinketons mit ammoniakalischer Silberlösung und mit Salpetersäure 194; Einwirkung von Natriumhypobromid auf das Pikrotinketon 175; Osazon des *α*-Brompikrotinketons 175.

S.

Senföl, Ursache und Zusammensetzung der im Senföl enthaltenen Ausscheidungen 16.

Siambenzoesäure, Untersuchungen über 1, 65.

Siaresinolsäure 1.

Scopolin 110; Spaltung des inaktiven Scopolins durch Weinsäure 123; Hofmann'scher Abbau des d-Scopolins 124; Reduktion der Pseudo-des-methyl-scopolinbasen nach Paal-Skita 126; Hofmann'scher Abbau der *a* - Tetrahydro - pseudo - des - methyl-d-scopolinbasen 128; Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig auf l-Scopolin 130; Reduktion von l-Hydroscopolinbromid-bromhydrat 132; Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf l-Scopolin 132; Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig auf Scopolaminhydrobromid 134.

T.

Tertiäre zyklische Amine (Alkaloide), Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl 135; N-Phenylpiperidin 146; Tropin, Bulbocapnin 147; Bulbocapninmethyläther, Corydin 149; Laudanosin 150; Racemisches Laudanosin, l-Laudanosin 151; Pyridin 152; Papaverin, Morphin 153; Codein 155; Thebain, Heroin 156; o-Benzylchelidonin 157; o-Acetylchelidonin 158.

X.

Xanthosterin 244.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin O.

Einbanddecken

zum Archiv der Pharmazie

von 1891 bis jetzt, in guter Ausführung,
Kaliko-Bezug mit vorgedrucktem Titel
und Rückentitel in Goldschrift.

Preis pro Stück 15,— M., mit Jahreszahl 20.— M.,
Porto 2,— M. — Postscheckkonto Berlin 1486

Zu beziehen vom

Deutschen Apotheker-Verein, Berlin NW 87.

Grüne Zettel mit folgendem Wortlaut:

Bitte um Beachtung

Angesichts der allgemein schwierigen Kreditverhältnisse, der immer noch bestehenden Erschwerung der Beschaffung mancher Heilmittel und der durch die Geldentwertung und Warenknappheit hervorgerufenen Erhöhung der Einstandspreise bitten wir die geehrte Kundschaft, die Rechnungen der Apotheken tunlichst bald begleichen zu wollen, damit diese im Interesse der allgemeinen Wohlfahrt leistungsfähig bleiben.

Deutscher Apotheker-Verein
Dr. Salzmann, Vorsitzender

100 Stück einschliesslich Porto 11 Mark

Postscheck-Konto Berlin 1486

Zimmermann, Walther

Die Formen der Orchidaceen Deutschlands, Deutsch-Österreichs u. d. Schweiz

Kurzer Bestimmungsschlüssel

Broschiert M 10,—

bei Voreinsendung auf unser Postscheckkonto Berlin NW Nr. 1486

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins, Berlin NW 87

Chemische Experimente

zum Unterricht in der Chemie für Pharmazeuten

von **Hubert Wimmer**,

Apothekenbesitzer in **Kraiburg a. Inn.**

Mit zahlreichen Abbildungen.

Von der Erwägung ausgehend, dass das gesprochene Wort leichter haften bleibt, wenn es durch Vorführung unterstützt wird, hat Verfasser die interessantesten Experimente, Versuche und Reaktionen für den Elevenunterricht zusammengestellt und durch Abbildungen erläutert. Die Experimente sind so gewählt, dass sie in der kleinsten Landapotheke leicht ausgeführt werden können.

Kartoniert in handlichem Format

Preis 6 M. u. 2 M. Porto / Postscheckkonto Berlin 1486

Zu beziehen von dem

Deutschen Apotheker-Verein

BERLIN NW 87.

Von einem großen Werk in Budapest wird für dauernde Stellung zur Unterstützung und Vertretung des Betriebsleiters

Betriebsassistent

für die neu zu errichtende

pharmazeutische Abteilung

insbesondere für Malzpräparate gesucht.

Bewerbungen von unverheirateten Herren mit Angabe des Lebenslaufes, der Vorbildung, der Gehaltsansprüche und allenfalls mit Zeugnisabschriften sind erbeten an den bevollmächtigten Berater des Unternehmens Ingenieur

D. Kächelein, Technisches Büro Nürnberg, Tafelfeldstr. 11a

Andresen, S., Apotheker

Vorschriften für Entfernung von Flecken

Broschiert M 5,—

Selbstverlag d. Deutschen Apotheker-Vereins, Berlin NW 87

Börsenbuchdruckerei Dentar & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

New York Botanical Garden Library
3 5185 00274 5444